Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

DIE WIRKUNG EINER STROMAFREIEN POLYMERISIERTEN HÄMOGLOBINLÖSUNG AUF NIEREN- UND LEBER-FUNKTION SOWIE NIEREN- UND LEBERMORPHOLOGIE BEIM ZWERGSCHWEIN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
JOACHIM MEIER
aus Wollin

1981

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

DIE WIRKUNG EINER STROMAFREIEN POLYMERISIERTEN HÄMOGLOBINLÖSUNG AUF NIEREN- UND LEBER-FUNKTION SOWIE NIEREN- UND LEBERMORPHOLOGIE BEIM ZWERGSCHWEIN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
JOACHIM MEIER
aus Wollin

1981

Dekan:	Professor Dr. G. Rassner
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Junger
2. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller

gedruckt bei Fa. H.- J. Köhler , Reprografischer Betrieb, Tübingen

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	S. 1 - 2
Literaturübersicht	S. 3 - 8
Methodik	
Allgemeine Methodik	S. 9
Spezielle Methodik	S. 10 - 22
Nierendiagnostik	S. 10 - 14
Leberdiagnostik	S. 14 - 16
Versuchsablauf	S. 17 - 21
Statistik	S. 22
Ergebnisse	S. 23 - 32
Versuchsablauf	S. 23 - 26
Nierenfunktion	S. 26 - 31
Leberfunktion	S. 31 - 32
Diskussion	S. 33 - 51
Allgemeine Methodik	S. 33
Versuchsablauf	S. 33 - 35
Nierenfunktion	S. 35 - 49
Leberfunktion	S. 50 - 51
Nierenhistologie	S. 52 - 59
Methodik	S. 52
Ergebnisse	S. 52 - 55
Diskussion	S. 55 - 59
Leberhistologie	S. 60 - 64
Methodik	S. 60 - 61
Ergebnisse	S. 61 - 62
Diskussion	S. 62 - 64

Zusammenfassung S. 65 - 66

Graphiken S. 67 - 71

Tabellen S. 72 - 98

Literaturverzeichnis S. 99 - 111

UNIV. LEIDEN BIBL.

Abkürzungsverzeichnis

Im Text werden einige Abkürzungen wiederholt benützt. Sie haben folgende Bedeutung:

Bel 1	Belastungsserie 1. Die Versuchstiere dieser Serie wurden mit 3 g/kg KG einer 6 % stromafreien polymerisierten Hb/Hb-PP-Lösung belastet. Die funktionellen Auswirkungen sind in vier fortlaufenden Clearances beurteilt worden.
Bel 2	Belastungsserie 2. Die Versuchstiere dieser Serie wurden mit 2 g/kg KG einer 6 % stromafreien polymerisierten Hb/Hb-PP-Lösung belastet. Die funktionellen Auswirkungen sind in vier fortlaufenden Clearances beurteilt worden.
Cl 1	Ausgangsclearance mit einer Dauer von 3 Stunden.
Cl 2	Akute Belastungsclearance mit Infusion der Hb/Hb-PP-Lösung und einer Dauer von 3 Stunden.
Cl 3, 4	Clearances von je 24 Stunden Dauer im Anschluß an die akute Belastungsclearance.
Hb/Hb-PP	stromafreie und pyridoxylierte Hämoglobinmolekülpolymerisate
KG	Körpergewicht

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548903_0013

EINLEITUNG

"We believe that despite the development of a technique for the storage of whole blood there will be an important future, especially in cases of acute blood loss, for a solution capable of ensuring normal tissue oxygenation." (O'SHAUGNESSY et al. 1939)

Diese Hoffnung, Ausdruck verliehen in einem Artikel des Lancet 1939, ist Triebfeder für weitere Forscher gewesen, an der Entwicklung einer Lösung zu arbeiten, die Gewebe in ausreichendem Maße mit Sauerstoff versorgen kann. Bis jetzt hat jedoch noch keine der im Tierversuch am weitesten fortgeschrittenen Möglichkeiten, der Sauerstofftransport durch Fluorocarbone oder durch stromafreie Hämoglobinlösungen, den Grad der klinischen Reife erreicht. Die Anwendung der stromafreien Hämoglobinlösung erscheint im Vergleich mit herkömmlichen Plasmaexpandern und erythrozytenhaltigen Präparaten aus folgenden Gründen besonders vorteilhaft:

- ähnliches Sauerstoffbindungsvermögen wie Erythrozyten
- stabile Lösungen, über Monate lagerbar
- keine Blutgruppenbestimmung und Kreuzprobe nötig
- keine Gefahr der Hepatitisübertragung
- durch geringe Viskosität Verbesserung der Mikrozirkulation

(PABST 1977)

Eine kurze intravasale Halbwertszeit, die im Vergleich mit intraerythrozytärem Hämoglobin höhere Sauerstoffaffinität und die noch nicht befriedigend gelöste Frage der Nephrotoxizität sind Punkte, die einer Verbesserung bedürfen.

Von BONHARD wurde in der Kombination zwischen polymerisiertem Hämoglobin (MG 120 000) und Pyridoxalphosphat, das an Hämoglobin zur Senkung der Sauerstoffaffinität gekoppelt wurde, eine Verbindung systhetisiert, die in Vorversuchen

an Wistarratten (FÖRSTER et al. 1977) Fortschritte bezüglich der bis jetzt noch ungenügenden Eigenschaften erkennen ließ.

Wie diese Lösung die Nierenfunktion und Nierenmorphologie sowie Leberfunktion und Lebermorphologie tangiert, ist Gegenstand dieser Dissertation.

LITERATURÜBERSICHT

"Blut ist ein ganz besonderer Saft" - meint der Mephistopheles in Goethes Faust in der mystischen Paktszene und kennzeichnet so das Verhältnis in dem sich die Menschen lange Zeit zu ihrem Blut befanden. Gerade Mystik- und auch der Mißerfolg - waren die Begleiter bei den Hantierungen mit Vollblut. So soll der erste überlieferte Versuch einer Bluttransfusion im 15. Jahrhundert fehlgeschlagen sein. Die Verjüngungskur von Papst Innocent VIII, der das Blut dreier junger Männer erhielt, schlug fehl. Alle starben, der Arzt floh. (nach BROWDIE, SMITH 1975)

In der Frage nach den Ursachen der durch iatrogene Fehltransfusion hervorgerufenen Todesfälle hat uns nicht die Mystik - wohl aber die Naturwissenschaft mit ihren Methoden weitergebracht. Dabei ist mit besonderem Interesse die Auswirkung der Hämolyse auf die Nierenfunktion untersucht worden. Dieses Organ wird am häufigsten und offensichtlichsten in Mitleidenschaft gezogen. So beträgt u.a. die Mortalität an akutem Nierenversagen nach iatrogener Fehltransfusion 23 Prozent (BUCHBORN, EDEL 1968) und die Hälfte der Todesfälle an Schwarzwasserfieber, dessen Mortalität 20 - 30 Prozent beträgt, wird durch Nierenversagen verursacht. (MAEGRAITH 1976).

Schon zu Beginn der Erforschung des Pathomechanismus begann man in der Frage nach der verursachenden Substanz für die Nierenschädigung zwischen Erythrozytenstroma und Hämoglobin per se zu differenzieren. Diese Problemstellung gewann zusätzliches Gewicht und Aktualität als man Hämoglobinlösungen therapeutisch einsetzen wollte.

BARRAT und YORKE 1914 sowie BAYLISS 1920 stellten tierexperimentell einer Infusion mit stromahaltiger Hämoglobinlösung und einer Injektion des abfiltrierten Stromas vergleichend eine Infusion mit einer im Rahmen ihrer technischen

Möglichkeiten von Stroma befreiten Hämoglobinlösung gegenüber. Diese ergab im Gegensatz zu den beiden anderen Lösungen keine oder nur geringe Nierenschäden.

In den folgenden Jahren wurden entweder das Hämoglobin direkt und indirekt, das Erythrozytenstroma oder Summationseffekte mit anderen prädisponierenden oder assoziierten Faktoren für die Genese eines Nierenschadens verantwortlich gemacht, wobei verschiedenste Theorien über den Vorgang der Schädigung angeführt wurden. Bezüglich der Frage, ob stromafreies Hämoglobin nephrotoxisch wirkt, blieben die Meinungen geteilt. (BAKER et al. 1925; MASON, MANN 1931; HESSE, Filator 1933; DE GOWIN et al. 1937; DE NEVASQUEZ 1940; YUILE et al. 1945; FLINK 1947; HAMILTON,P.B. et al. 1947; HAMILTON, A.S. et al. 1947; LALICH 1947; AMBERSON et al. 1949; MASSHOFF 1949; ZINGG et al. 1951; DE BAKER et al. 1964; ERICSSON et al. 1969; BRAUN et al. 1970)

Eine Wende und dadurch alle vorhergehenden Forschungsresultate relativierend schien sich durch ein neues Präparationsverfahren für eine stromafreie Hämoglobinlösung, entwickelt von RABINER 1967 und verbessert von BONHARD 1972, anzubahnen. Diese Lösungen sollen hochgradig von den Stromabestandteilen, hier besonders den gerinnungsaktiven Phospholipiden, gereinigt sein und deshalb keine gerinnungsfördernden Aktivitäten aufweisen, die für die Ursache der Nierenschädigung gehalten wurde. Zunächst durchgeführte Untersuchungen schienen dieses Konzept zu bestätigen. (RABINER et al. 1967; RABINER et al. 1970; PESKIN et al. 1969; BIRNDORF et al. 1970; RELIHAN et al. 1972; MILLING 1973; UNSELD 1972/74; SIMMENDINGER et al. 1974; SUNDER-PLASSMANN et al. 1975; BROWDIE et al. 1975)

In Veröffentlichungen von BURCK et al. 1975, UNSELD et al. 1976 wurde auf eine dosisabhängige Nierenschädigung hingewiesen, die auch durch die neueren Präparate hervorgerufen werden sollte. R. OCHS fand 1976 bei den Experimenten zu seiner Inauguraldissertation Nierenschäden nach der Infusion

von Hämoglobinlösung und auch FÖRSTER et al. entdeckten 1977 nach Anwendung der neuen stromafreien Hämoglobinlösung die morphologischen Zeichen eines Nierenschadens. Diese Ergebnisse dämpften den Optimismus, der den neuen Produkten entgegengebracht wurde.

In praxi spielt sich das pathogenetische Geschehen zwischen den Nieren und dem Hämolysat bzw. dessen Bestandteilen nicht in einem sonst unalterierten Organismus ab, sondern gleichzeitig wirken noch andere Faktoren auf das Zielorgan Niere ein. Ihre Einzelrollen, das Zusammenspiel und quantitative Fragen versuchte man experimentell zu eruieren.

Die Frage, ob eine anoxisch geschädigte Niere besonders empfindlich auf die Hämoglobinlösung reagiert, stellten sich YUILE et al. 1945; HAMILTON,P.B. et al. 1947; OCHS 1976; SIMMENDINGER et al. 1974; und UNSELD et al. 1972. HAMILTON, P.B. et al. und OCHS machten Nierenschäden nach Ischämie deutlich, während SIMMENDINGER im Vergleich mit einer Therapie durch einen Plasmaexpander und UNSELD im Vergleich mit einer Therapie durch Vollbluttransfusion keine durch Hämoglobin verursachten Nierenfunktionsausfälle fanden. YUILE et al. entdeckten Nierenalterationen, die abhängig waren von der Kombination anoxische Tubulusschädigung, der Höhe der Hämoglobinämie und des Urin-pHs.

Umstritten war und blieb die Rolle der Acidität des Urins und des Konzentrationsprozesses in den Nierentubuli. Beiträge hierzu lieferten BAKER et al. 1925; DE GOWIN et al. 1937/38; DE NEVASQUEZ 1940; YUILE et al. 1945; FLINK 1947; AMBERSON et al. 1949; LALICH et al. 1950; RELIHAN et al. 1972.

Eine isolierte metabolische Azidose führt in Verbindung mit einer Hb-Infusion zu keinen Veränderungen der Niere und auch ein sich anschließender hämorrhagischer Schock hat keine gra-

vierenden Auswirkungen (RELIHAN et al. 1972).

Den Einfluß der Dehydratation auf die Niere von Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen bei Hämoglobinämie untersuchte schon LALICH 1947. Im Vergleich zu normal mit Wasser versorgten Tieren vermeinte er einen fördernden Effekt der Dehydratation auf die Entwicklung eines Nierenschadens zu verzeichnen. Auch JAENIKE konnte bei vor der i.v. Infusion von Hb-Lösung dehydrierten Ratten einen Schaden induzieren, bei euhydrierten Tieren gelang ihm dies nicht. (JAENIKE 1966) Ebenfalls in einer Dehydratation mit einer Minderdurchblutung der Nierenrinde sahen ZINGG et al. 1951 einen zusätzlichen schädigenden Faktor. Bei Affen, die nach der Infusion von Hb-Lösung unter Flüssigkeitskarenz gehalten wurden, waren keine funktionellen Ausfälle vorhanden (SIMMENDINGER et al. 1974).

Die applizierte Gesamtdosis spielt als auslösender Faktor nach Ansicht von LALICH 1947, BURCK et al. 1975 und von ADERHOLD 1976 eine nicht unwesentliche Rolle in der Pathogenese. Das auch die Einlaufgeschwindigkeit und somit die Konzentration bzw. die Konzentrationsänderung wichtig ist, beschrieben schon MASON und MANN 1931, O'SHAUGNESSY et al. 1939 und FLINK 1947.

Beobachtungen über die Wirkung von Hämoglobininfusionen an schwer erkrankten Menschen in unterschiedlichem Allgemeinzustand liegen von BAKER et al. 1925; O'SHAUGNESSY et al. 1939; HAMILTON,A.S. et al. 1947; AMBERSON et al. 1949; BRANDT et al. 1951 und MILLER et al. 1951 vor. Wegen des Auftretens von Nierenfunktionsstörungen kamen die verwendeten Lösungen nicht weiter zur Anwendung.

Von den vielen Theorien, die den Pathomechanismus beschreiben, der zu Nierenversagen nach Infusion eines Hämolysates führt, ist keine unangefochten geblieben, so daß ein allgemeinakzeptierter theoretischer Ansatz nicht existiert.

Mechanische Vorstellungen liegen bei denjenigen zugrunde, welche die Ursache für ein Nierenversagen in einer Obturation der Nierentubuli durch hämoglobinhaltige Zylinder sehen. BAKER et al. 1925 entwickelten als erste diese Theorie. Diesem Umstand wird auch noch in neuerer Literatur zumindest eine verschlechternde Rolle zugeschrieben (BOHLE 1967; SCHUBERT 1968).

Im Hämoglobin als einer vasokonstriktorischen Substanz, die so als Auslöser einer renalen Ischämie fungieren kann, sahen MASON und MANN 1931; BRANDT 1951; MILLER 1951 und LATHEM 1959 das verursachende Prinzip.

Abbauprodukte des Hämoglobins, und hier im Besonderen das Hämatin, werden von anderer Seite für ein Nierenversagen verantwortlich gemacht (BRAUN et al. 1970; BURCK et al.1975).

HAMILTON,P.B. et al. 1947 konnten keinen negativen Effekt auf die Niere durch die Injektion von Methämoglobin feststellen und auch RELIHAN et al. 1972 fanden trotz eines hohen Methämoglobingehaltes im Urin keine Nierenschäden. BRAUN et al. wiesen 1970 eine besonders starke Depression tubulärer Transportvorgänge durch Methämoglobin im Vergleich zu Hämoglobin nach.

In der mangelnden Dehnbarkeit der Nierenkapsel nach Entwicklung eines Nierenglaukoms im Anschluß an eine Hämolyse glaubte ZOLLINGER ein wesentliches schädigendes Prinzip gefunden zu haben (ZOLLINGER 1951).

RABINER und BONHARD machten Stromabestandteile, die gerinnungsaktiven Phospholipide, für die schädigende Wirkung verantwortlich. Diese sollen über eine intravasale Gerinnung zur Nierenischämie führen. Eine Überlegung dieser Art war Ausgangspunkt für die Herstellung einer Lösung ohne die koagulative Wirkung mittels Ausschütteln der Phospholipide in Chloroform (RABINER et al. 1967; BONHARD 1972).

Bei dem Versuch, weg von der detaillierten Beschreibung der Einzelversuchsanordnung zu einer zusammenfassenden Übersicht zu gelangen, sind einige Merkmale der jeweiligen experimentellen Ansätze unerwähnt geblieben.

So werden zum Zwecke der Infusion unterschiedliche Hämoglobinlösungen eingesetzt, deren Zusammensetzungen hinsichtlich organischer und anorganischer Bestandteile nicht identisch sind und die auf unterschiedlichste Art und Weise dargestellt wurden (JAENIKE 1966; BURCK et al. 1975; FÖRSTER et al. 1977). Homologe und heterologe Hämoglobinlösungen finden Verwendung (ERICSSON et al. 1969;FLINK 1947; JAENIKE 1966; PESKIN et al. 1969). Die Untersuchungen wurden an verschiedenen Tieren, so z.B. Affen, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden, Ratten und Schweinen durchgeführt. Bei Versuchen mit Hunden wird in einigen Arbeiten der Hinweis auf eine erfolgte Splenektomie vermißt (HAMILTON,P.B. et al. 1947; HAMILTON,A.S. et al. 1947; PESKIN et al. 1969).

Die Meßmethoden, aufgrund derer man die Diagnose einer eingeschränkten Nierenfunktion stellte, besitzen unterschiedliche diagnostische Schärfe. So benutzte man die Harnstofferhöhung im Blut (FLINK 1947), Harnstoff-N im Plasma (ERICSSON et al. 1969), BUN und Harnstoffclearance (AMBERSON,P.B. et al. 1949) Inulin-, Kreatinin- und PAH-Clearance (BIRNDORF et al. 1970) und die Harnstoffclearance(HAMILTON,P.B. et al.1947), um eine funktionelle Schädigung nachzuweisen.

Unterschiede dieser Art tragen dazu bei, daß das Bild, das die einzelnen Untersuchergruppen von den stromafreien Hämoglobinlösungen zeichnen, uneinheitlich und teils widersprüchlich erscheint. Bei der Diskussion der Ergebnisse wird daher besonders auf die Resultate derer Bezug genommen, die mit hochgereinigten Präparaten nach RABINER und BONHARD gearbeitet haben.

METHODIK

Allgemeine Methodik

Zur Senkung der Sauerstoffaffinität wurde Hämoglobin mit Pyridoxalphosphat oder 2,3-Diphosphoglycerat gekoppelt (R.E. BENESCH, R.BENESCH et al. 1971; A.G.GREENBURG et al. 1977). Die Verlängerung der intravasalen Verweildauer suchte man durch die Bindung des Hämoglobinmoleküls an Trägerkolloide und andere Moleküle, durch die Polymerisation zu Polyhämoglobin oder die Verhinderung der Dissoziation des tetrameren Moleküls zu erreichen (BLUMENSTEIN et al. 1978; BONHARD 1976; GREENBURG et al. 1977; MOK et al. 1975). K. BONHARD war es möglich sowohl die sauerstoffbindenden Eigenschaften zu verbessern als auch die Halbwertszeit zu verlängern und diese Eigenschaften in einem Molekül zu vereinen. Er erreichte dies durch Aneinanderkoppeln von Hämoglobinmolekülen mit Hilfe von Dialdehyden und bezeichnete Verbindungen dieses Typs mit Hb/Hb. Diese Verbindung wurde zudem noch pyridoxyliert, so entstand Hb/Hb PP (BONHARD 1976).

Den Tieren wurde diese stromafreie Hb/Hb PP-Lösung infundiert; die Bestandteile der einzelnen Chargen variierten nur minimal. (Tab. 1)

Für die beiden Versuchsreihen standen insgesamt neunzehn weibliche Göttinger Miniaturschweine (dwarfpigs, Minnesota-Schweine) aus dem Versuchsgut Domäne Relliehausen der Universität Göttingen zur Verfügung (STRUCK 1973). Die 14 Tiere der ersten Versuchsreihe hatten ein Durchschnittsgewicht von 26 kg; das geringste Gewicht lag bei 21 kg, das höchste bei 32 kg. Das Durchschnittsgewicht der Tiere in der zweiten Reihe betrug 16,4 kg, die Schwankungsbreite lag zwischen 12,5 kg und 21,0 kg.

Spezielle Methodik

Nierendiagnostik

Zur Beurteilung der Nierenhistologie wurden drei Tage nach der Belastung mit Hb/Hb PP die rechte Niere und spätestens nach vierzehn Tagen die zweite Niere herausgenommen. Die Methodik zur Nierenhistologie wird in dem entsprechenden Kapitel eingehender dargestellt.

Um Aussagen über die Nierenfunktion treffen zu können, beobachteten wir einmal den Konzentrationsverlauf von Parametern wie Na, K, Kreatinin, BUN, Harnsäure und Osmolarität im Plasma. Die Blutproben wurden aus arteriellen und venösen Kathetern gewonnen, anschließend sofort zentrifugiert, das Plasma abpipettiert und am Abend zur Bestimmung der Meßwerte ins Labor der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen gegeben.

Aus dem über einen Blasendauerkatheter gewonnenen Urin erhielt man die dem Plasma entsprechenden Konzentrationen und darüber hinaus den Urin-pH. Diese Werte ermöglichten die pro Minute und Kilogramm des Körpergewichtes ausgeschiedenen Mengen zu errechnen sowie Clearanceberechnungen anzustellen.

Die Nieren haben als zentrale Stoffwechselorgane die Funktion, bestimmte Stoffe aus dem Plasma zu extrahieren und auszuscheiden. Diese Leistung wird durch Clearanceuntersuchungen beurteilt, denn die renale Clearance wird als diejenige virtuelle Menge Blutplasma definiert, aus der die betreffende Clearancesubstanz in der Zeiteinheit durch die Nierentätigkeit vollständig eliminiert wird. Hierzu wurden die endogene Clearance von Kreatinin, die osmolare Clearance, die des freien Wassers und die exogene Isotopenclearance von ^{99m}Tc-DTPA und ^{131}J-Hippuran herangezogen. Die Clearances von Kreatinin und von ^{99m}Tc-DTPA beschreiben die glomeruläre Filtrationsrate. Die osmolare Clearance und die des freien Wassers

geben Auskunft über die renale Konzentrationsfähigkeit und die hiermit im Zusammenhang stehenden Bauelemente (KRÜCK 1963). Die ^{131}J-Hippuran-Clearance hängt wesentlich von der Nierendurchblutung und Tubulusfunktion ab (KLOPPER et al. 1972).

Die osmolare Clearance wurde nach der Gleichung

$$C_{osm} = U_{osm} \cdot \dot{V}_u / P_{osm}$$ berechnet (BROD 1974).

Die Subtraktion der osmolaren Clearance vom Urinvolumen pro Minute ($\dot{V}_u$) ergibt die freie Wasserclearance:

$$C_{H_2O} = \dot{V}_u - C_{osm} = \dot{V}_u (1 - U_{osm}/P_{osm})$$ (SCRIBA et al. 1976)

Zur Bestimmung der renalen Clearance mit radioaktiven Isotopen wurden die Testsubstanzen mit einer Mischspritze in 2 ml Kochsalzlösung einmalig pro Clearanceperiode injiziert und dann die Blutproben in bestimmten Zeitabständen bei fallendem Plasmaspiegel der Testsubstanz (slope-Methode) entnommen. Vergleichende Untersuchungen mit der steady-state-Methode einerseits und der slope-Methode andererseits haben ergeben, daß eine weitgehend gleichmäßige Filtration auch bei fallendem Plasmaspiegel möglich ist, wenn rein glomerulär filtrierbare, sich in den Verteilungsräumen schnell mischende Substanzen benutzt werden. Auch bei dem zur Bestimmung des Nierenplasmastromes herangezogenen ^{131}J-Hippuran ist die slope-Methode anwendbar (GARNETT et al. 1967; KUNI et al. 1967; EMRICH 1979).

Das an DTPA (Diäthyltriaminpentaazetat) gekoppelte ^{99m}Tc ist ein reiner γ-Strahler mit einer HWZ von 6 h. ^{99m}Tc entsendet nahezu monoenergetische Strahlung von 140 KeV (SMITH 1966). Die Präparation des ^{99m}Tc-DTPA-(Sn)-Komplexes erfolgte mit einem Besteck des Herstellers[1] und zeigt säulen- und papierchromatographisch nur geringgradige Verunreinigungen mit Tc O_4 und hydrolysiertem Tc (ECKELMANN et al. 1972). Der auf diese Weise hergestellte Komplex ist zur Bestimmung

[1] Firma CEA IRE SORIN

der GFR geeignet (HEIDENREICH et al. 1974; KLOPPER et al. 1972). Die Blutkurve zeigt innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 120 min einen biphasischen Verlauf. Die Eliminationshalbwertszeit für die rasche Komponente beträgt 12,1 min, die für die langsame Komponente 30,6 min (HEIDENREICH et al. 1974). Führt man die initiale rasche Komponente auf die Durchmischung mit den Verteilungsräumen zurück und die langsame Komponente auf die renale Clearance, so ist die Durchmischung 60 min nach der Injektion nahezu 100 % abgeschlossen, danach trägt nur noch die Nierenclearance zum Verschwinden aus dem Plasma bei. Die erste der beiden Blutentnahmen zur Bestimmung der GFR nahm man folgerichtig nach frühestens 60 min ab, die nächste in einem Abstand von 30 min bis 60 min nach der ersten.

Das Natriumsalz der ^{131}J-markierten O-Jodhippursäure, auch Radiohippuran genannt , wird in der Nuklearmedizin vor allem für Nierenfunktionsuntersuchungen verwendet. Die Markierung von O-Jodhippursäure mit Jod-131 gelingt in einfacher Weise durch nukleophilen Isotopenaustausch zwischen O-Jodhippursäure und ^{131}J-markiertem Natriumjodid in Lösung. Entsprechend der Leichtigkeit, mit der O-Jodhippursäure durch nukleophilen Isotopenaustausch markiert werden kann, zersetzt sich Radiohippuran in physiologischer Kochsalzlösung beim Stehen langsam. Bei dieser Zersetzung entstehen Jodid-Ionen, so daß eine Lösung von Radiohippuran, die einige Zeit gestanden hat, bis zu einige Prozent der Gesamtaktivität in Form von Jodid-Ionen enthält (ELIAS 1972). Die ^{131}J-Hippuran-Lösung wurde vor der von dem Hersteller angegebenen Zerfallszeit verwandt, so daß Verfälschungen der Nierenclearancewerte durch eine zusätzliche Clearance seitens der Schilddrüse vorgebeugt war. Auf eine Blockade der Jodidaufnahme durch die Schilddrüse wurde verzichtet.

Der Einsatz von ^{131}J-Hippuran als Ersatz von PAH zur Bestimmung des effektiven renalen Plasmastromas ist nicht unkritisiert geblieben. Insbesondere eine für klinische Belan-

ge tolerable Clearance-Identität zwischen PAH und Radiohippuran wird bestritten, besonders grenzwertige Nierenfunktionsstörungen seien nicht interpretierbar (DÜRR et al. 1965; BONATZ et al. 1967; HÖR et al. 1967). Der sogenannte Clearance-Quotient bezogen auf die PAH-Clearance wird unterschiedlich zwischen 0,6 - 0,95 angeführt (BURBANK et al. 1963; DÜRR et al. 1965; BONATZ et al. 1967;DECKART et al. 1967).

^{131}J hat eine HWZ von 8 Tagen, ist ein ß-Strahler mit 610 KeV und γ-Strahler mit 360 KeV.

Der Abfall der Blutaktivitätskurve von Radiohippuran erfolgt innerhalb von 30 min biphasisch exponentiell. Aktivitäten in Blutabnahmen nach 7 und 17 Minuten wurden zur Berechnung der ^{131}J-Hippuran-Clearance benutzt.

Die Testsubstanzen ^{131}J-Hippuran entnahm man einem von der Herstellerfirma gelieferten Bleibehälter, 99m Pertechnetat wurde am Morgen des Versuchstages mittels des Präparationsbesteckes TCK 6 an DTPA gekoppelt. Die Aktivitäten wurden auf ca. 25 μCi bei ^{99m}Tc-DTPA (Sn) und auf ca. 20 μCi bei ^{131}-J-Hippuran herabverdünnt und in einer Mischspritze in 2 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Von dieser Endverdünnung wurde jeden Morgen eine Standardlösung angesetzt, deren Aktivität bei den abendlichen Messungen als Bezugsgröße für die in den Plasmaproben gemessenen Aktivitäten diente, um auf diese Weise leicht die rein physikalischen Zerfallsvorgänge in den Proben unter Kontrolle zu haben, denn es interessierte nur der biologisch bedingte Anteil des Aktivitätsabfalles. Die in den Clearanceperioden abgenommenen Blutproben wurden zentrifugiert, 1 ml Plasma abpipettiert und mit 1 ml Leitungswasser verdünnt. Die Plasmaproben wurden nach dem Versuchstag gegen die entsprechende Standardlösung in einem Szintillationszähler mit Bohrlochkristall und automatischem Probenwechsler gemessen. Da ^{131}J als Ion mit höherenergetischer Strahlung in den Meßbereich von ^{99m}Tc einstrahlt, mußte ein Einstrahlfaktor von 10,8 % für

^{99m}Tc bei den Messungen berücksichtigt werden. Die Restaktivitäten von den vorangegangenen Isotopenuntersuchungen waren in der Zahl ihrer Impulse so minimal, daß sie unberücksichtigt blieben. Die Isotopenclearance ist nach folgender Gleichung berechnet worden:

$$\text{Clearance} = \text{Verteilungsvolumen} \times K$$

Die Verschwinderate K entspricht der Ausscheidung durch die Nieren und ist proportional der Halbwertszeit (HWZ) der Konzentration im Plasma. Da der Abfall exponentiell entsprechend einer Kinetik 1. Ordnung erfolgt, gilt für K:

$$K = \frac{\ln 2}{HWZ}$$ (D. EMRICH 1979)

Leberdiagnostik

Die Probeexzisionen zur Beurteilung der Leberhistologie wurden an den gleichen Tagen entnommen wie die Proben zur Nierenhistologie.

Ob die Leberfunktion durch die Hb/Hb-PP-Lösung berührt wird, sollte mit Hilfe der Aktivitätsmessung des Enzymes γ-GT im Serum und einer intravenösen Galaktosebelastung erkannt werden.

Die γ-GT (γ-Glutamyl-Transpeptidase) ist in besonders hoher Aktivität in den Epithelien der intrahepatischen Gallenwege enthalten. Obwohl in den Tubuluszellen der Niere sehr hohe Aktivitäten des Enzyms nachweisbar sind, führt ihre Läsion nur zu einem relativ geringen Anstieg des Enzyms im Serum, da es größtenteils im Harn ausgeschieden wird. Antibiotika, von uns zur Infektionsprophylaxe eingesetzt, sind in den gebräuchlichen Konzentrationen ohne Einfluß auf die Enzymaktivität, die photometrisch gemessen worden ist (STRASSNER

1975, RICK 1976).

Die intravenöse Galaktosebelastung wird der oralen besonders bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes vorgezogen. Galaktose ist physiologischerweise im Blut und Harn nicht nachweisbar und wird nur in der Leber verstoffwechselt. Hierauf beruht das Prinzip der Galaktosebelastung zur Diagnose von Leberschäden. Einen pathologischen Ausfall des Galaktosebelastungstests findet man sehr häufig bei chronischer Hepatitis, Lebercirrhose, akuter Hepatitis und Lebermetastasen. Patienten mit Gallenwegsobstruktionen oder Fettleber zeigen im allgemeinen normale Galaktosewerte. Galaktose wird in der durch Galaktose-DH katalysierten enzymatischen Reaktion durch NAD zu Galaktono-Lacton oxydiert.

$$\text{Galaktose} + NAD^+ \longrightarrow \text{Galaktono-Lacton} + NADH + H^+$$

Die während der Reaktion gebildete NADH-Menge ist Meßgröße und äquivalent der vorhandenen Galaktosemenge (BOEHRINGER, Mannheim: Test-Fibel Galaktose).

Pro Tier wurden 5 ml/kg 10% Galaktose rasch i.v. infundiert. Unmittelbar vor der Galaktoseinfusion nahm man eine Vorprobe, um so die schon vorher im Blut vorhandene Konzentration zu bestimmen. Zehn Minuten nach dem zeitlichen Mittelpunkt der Galaktoseinfusion wurde eine Blutprobe von 1 ml in ein Reagenzglas gegeben, in dem sich bereits 5 ml Perchlorsäure befanden. Diese Mischung schüttelt man gut und fällt auf diese Weise das Eiweiß aus. Nach Zentrifugation der Probe wurden 2 ml des klaren Überstandes in ein anderes Reagensröhrchen pipettiert, dies wurde mit Plastikfolie abgedeckt, um Verdunstung und Konzentrationsänderungen zu vermeiden. Die weiteren Proben wurden in fünfminütigen Abständen bis 30 min nach dem zeitlichen Mittelpunkt der Infusion genommen und in beschriebener Weise behandelt.

Die Normalisierung erhöhter Blutgalaktosewerte verläuft ex-

ponentiell als eine Kinetik 1. Ordnung und stellt als Blutzuckerverlaufskurve auf semilogarithmischem Papier eine Gerade dar. Aus dem Verlauf der Gerade wurde zeichnerisch die Halbwertszeit der Konzentrationsänderung im Blut bestimmt (nach HENNING et al. 1969). Die Halbwertszeit ist reziprok dem Assimilationskoeffizienten K, der in der Literatur alternativ zur HWZ angegeben wird.

$$K = \frac{\ln 2}{HWZ}$$

Die Untersuchung der Galaktoseelimination wurde in C11 und an den beiden darauffolgenden Tagen in C13 und C14 durchgeführt.

Galaktose wird durch die Leber eliminiert. Der Prozeß des Zelleintrittes ist 40 mal so hoch wie der der Metabolisierung der Galaktose intrazellulär. Galaktose wird durch die Galaktokinase unter Mitwirkung von ATP in Galaktose-1-P überführt, dieses kann nicht mehr die Zellmembran permeieren. Somit ist die metabolische Sequestration begrenzend für die Elimination der Galaktose aus dem Blut. Daneben existiert noch eine Verteilung im Extrazellulärraum, eine Rückdiffusion noch nicht metabolisierter Galaktose in die Blutbahn und die Urinausscheidung (GORESKY et al. 1973). Unter einer Konzentration von 500 mg/l Galaktose ist die Urinausscheidung unerheblich im Vergleich zur Leberelimination (TYGSTRUP 1961). Der Galaktosespiegel fällt zwischen 10 und 40 min bei semilogarithmischer Darstellung geradlinig ab (HENNING et al. 1969). Die HWZ bei lebergesunden Menschen beläuft sich auf 11,3 $\pm$ 2,3 min (NKWO et al. 1970). HEMPEL et al. 1978 erhielten bei ihren Untersuchungen eine HWZ von ca. 20 min und fanden in der intravenösen Galaktosebelastung einen geeigneten Indikator für eine reversible Ischämieschädigung der Leber.

Versuchsablauf

Die Belastungsversuche durch die Hb/Hb PP-Lösung wurden im Zusammenhang mit einer anderen Versuchsreihe durchgeführt, bei der den Versuchstieren ein hämorrhagischer Schock versetzt wurde, der anschließend durch die Infusion von Hb/Hb PP-Lösung therapiert wurde (Diss. O.PLONER; Diss. U.BISSINGER). Den Tieren ist bei den Belastungsversuchen in zwei Versuchsreihen eine unterschiedliche Menge an Hb/Hb PP-Lösung pro kg KG infundiert worden. In einer ersten Serie belastete man 14 Tiere mit ungefähr 3 g/kg KG. Diese wird im folgenden Belastung 1 genannt. Hieran schloß sich noch eine zweite Belastungsserie mit etwas modifiziertem Versuchsablauf an. An dieser nahmen 5 Tiere teil, sie wird mit Belastung 2 bezeichnet.

Die in B e l a s t u n g 1 verwendeten weiblichen Minipigs der laufenden Nummer 341-354 wurden bis zu Versuchsbeginn mit Wasser und Futter ad libitum versorgt. Der erste Versuchstag war in zwei je drei Stunden dauernde Nierenclearanceperioden eingeteilt, hieran schlossen sich zwei 24 h Clearanceperioden an. Während dieser Zeit hielten die Tiere im Stoffwechselkäfig Nahrungskarenz, wurden aber mit Flüssigkeit versorgt. Nach Abschluß der letzten Clearance kamen die Tiere wieder in den Stall bei freiem Zugang zu Futter und Wasser. Am vierten Versuchstag wurde eine unilaterale Nephrektomie durchgeführt und dabei auch eine Leber-Probeexzision entnommen. Zurück in dem Stall zu den übrigen Tieren gebracht, verblieben sie dort bis zwischen dem 13. und 15. Tag, an denen die zweite Niere, eine Leber- und Milzprobe exzidiert wurde. Anschließend tötete man das Tier mittels einer hochdosierten KCl-Gabe intrakardial. Postmortal erfolgte die Entnahme einer Gewebsprobe aus Lunge und Herz.

Die Prämedikation erfolgte mit 50 mg Ketamine, 80 mg eines Tranquillans[1] und 0,5 mg Atropin i.m. Die Ketaminenarkose sollte während der Versuche die Spontanatmung gewährleisten, um so durch assistierte Beatmung veränderte Blutgaswerte zu vermeiden. Während des Versuches wurde die Narkose durch Nachspritzen von Ketamine aufrechterhalten. Die Narkose bei der Gewinnung der Probeexzision wurde mittels Infusion von 500 ml Elektrolytlösung, der 500 mg Ketamine beigegeben war, durchgeführt. Als Infektionsprophylaxe injizierten wir am ersten Tag 4 Mill. E. Penicillin, an den beiden folgenden Tagen jeweils 2 Mill. E. Um einen ausreichenden Urinfluß zu erzielen, infundierten wir am ersten Versuchstag 1000 ml einer Elektrolytlösung.

Nach der Prämedikation wurde das Versuchstier am Morgen des ersten Versuchstages aus dem Stall geholt, gewogen, in Rükkenlage auf dem Operationstisch festgebunden und gesäubert. Darauf führten wir nach der von KONOLD et al. 1972 angegebenen Methode einen Ballonkatheter in die Harnblase ein, diese entleerten wir durch manuellen Druck und verwarfen den Urin. Anschließend begann vormittags die erste Clearanceperiode Cl1 von 3 h, in der man die Ausgangswerte erhielt.

In Cl1 präparierten wir je eine Arterie subkutan an den Hinterläufen; in die eine schoben wir eine Thermistorsonde bis in Höhe der Sternumspitze, in die andere einen arteriellen Katheter. Von der Halsunterseite her wurden beide Venae jugulares nach der Seldingertechnik punktiert (STRUCK 1973). Von dort führten wir einmal einen Swan-Ganz-Katheter unter Druckkontrolle bis in die Arterie pulmonalis vor, durch die zweite Vene legten wir einen zentralvenösen Katheter in die Vena cava. Die Katheter wurden durch Infusion einer Elektrolytlösung durchgängig gehalten. Aus ihnen wurden die Blutproben entnommen, die Isotopen zur Nierenfunktionsprüfung und eiskalte Kochsalzlösung injiziert. Diese diente dazu,

---

[1] Stresnil^{R}

das Herzzeitvolumen mit Hilfe der Thermodilutionsmethode zu ermitteln. Die Blutproben zur Bestimmung von Na, K, Kreatinin, BUN, Harnsäure und Osmolarität im Plasma wurden am Ende jeder Clearanceperiode genommen. Die so gewonnenen Werte gingen zusammen mit denen aus den Proben des Sammelurins erhaltenen in die Clearanceberechnungen ein.

In Bel 1 stand nur bei den letzten acht Minipigs ^{99m}Tc-DTPA zur Verfügung, auf eine ^{131}J-Hippuran-Clearance mußte ganz verzichtet werden. 25 µCi Tc wurden über den zentralvenösen Katheter appliziert und sofort mit 3-5 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Aus den nach 60 min und ca. 120 min entnommenen Blutproben konnte die ^{99m}Tc-DTPA-Clearance errechnet werden. In den Clearanceperioden 2, 3 und 4 entnahmen wir unmittelbar vor Injektion der Isotopendosis eine Vorabnahme, um Auskunft über die restliche Radioaktivität zu erhalten.

Durch eine Galaktosebelastung wurde die Leberfunktion beurteilt. Dabei infundierten wir in den Clearanceperioden 1, 3 und 4 nach Blutvorabnahme zur Bestimmung des Galaktosenullwertes rasch 10 % Galaktose in einer Dosis von 5 ml/kg KG. Die Entnahme von Blutproben erfolgte 10, 15, 20, 25 und 30 min nach der Hälfte der Infusionsdauer.

Cl2 schloß sich unmittelbar an Cl1 an. Die Tiere wurden in durchschnittlich 10 Minuten (Extremwerte 5 Minuten und 24 Minuten) mit 19 ml/kg KG venös zur Ader gelassen. Nach Messung der Kreislaufparameter, die im Mittel 10 min dauerte und nur bei einem Tier mehr als 15 min (Sau 350 mit 28 min) in Anspruch nahm, infundierten wir ca. 51 ml/kg KG einer 6 % Hb/Hb PP-Lösung unter Kontrolle des ZVD. Dies entsprach einer Belastung mit 3g/kg KG. Die Isotopenclearance wurde nach Abschluß der Infusion durchgeführt. Mit den Blutabnahmen am Ende der Clearanceperiode war der erste Versuchstag beendet. Nach dem Anlegen keimfreier Verbände und unter Be-

lassung aller Katheter brachten wir die Tiere in den Stoffwechselkäfig.

Am Morgen des zweiten Versuchstages tränkten wir die Schweine mit einem Liter Wasser. Nach Prämedikation im Käfig kurz vor dem Ende der Clearanceperiode erfolgte die Messung der Herz-Kreislaufparameter (Diss. R. GÄCKLE), die Galaktosebelastung, die Isotopenclearance, Urin- und Blutprobenentnahme in der beschriebenen Weise. Anschließend kamen die Versuchstiere zurück in ihren Stoffwechselkäfig.

Der Ablauf des dritten Versuchstages entsprach dem des zweiten. Nach den erfolgten Messungen wurden jedoch die Thermistorsonde und alle Katheter bis auf den zentralvenösen gezogen, der erst nach Op1 entfernt wurde.

Nach der ersten Probeexzision am 4. Tag und Besserung des postoperativen Befindens entließen wir die Minipigs bis zur zweiten und letzten Gewebeentnahme zu den übrigen Tieren in den Stall. Im Anschluß an die letzte Nephrektomie wurden die Tiere getötet.

Der Versuchsverlauf war auch in B e l a s t u n g 2 in vier Meßperioden eingeteilt, einer Kontrollperiode (Cl1, 3 h) und einer akuten Belastungsperiode (Cl2, 3 h) und zwei anschließenden 24 h Clearances. Im Unterschied zu Bel1 wurden die fünf Versuchstiere in Bel2 graduell belastet. Dabei ließen wir arteriell zur Ader und infundierten über den zentralvenösen Katheter. Aderlaß und Infusion erfolgten schrittweise im Wechsel, wobei unmittelbar auf einen Aderlaß in der Größenordnung von 50 ml die Infusion des doppelten Volumens Hb-Lösung erfolgte. Die Tiere wurden im Durchschnitt mit 26 ml/kg KG zur Ader gelassen und mit 51 ml/kg KG an 6 % Hb/Hb-PP-Lösung belastet. Das aus dem Kreislauf entfernte Blut wurde in Transfusionsflaschen mit ACD-Stabilisator aufgefangen. Daraus entnahm man Proben, um mit der Methode nach

HELLER et al. 1974 das gelöste Hämoglobin, das durch den Aderlaß den Tieren genommen wurde, bestimmen zu lassen. Zusammen mit dem Volumen in den Flaschen und der Hämoglobinkonzentration darin sollte so die im Rahmen des Aderlasses wieder entfernte Menge errechnet werden, die nicht zur chronischen Belastung beitrug. Nach Ende von Aderlaß und Infusion betrug damit die durchschnittliche chronische Belastung ca. 2 g/kg KG.

Den Urin, den die Tiere während der Hb/Hb-PP-Infusion ließen, verwarfen wir und ließen Cl2 erst unmittelbar nach der Infusion beginnen.

Zu der bei allen Tieren durchgeführten ^{99m}Tc-DTPA-Clearance kam noch die ^{131}J-Hippuran-Clearance hinzu. Aufgrund anderer pharmakokinetischer Eigenschaften von ^{131}J-Hippuran waren nun insgesamt vier Blutabnahmen nach 7, 17, 60 und 120 min nötig.

Auf eine Galaktosebelastung wurde in dieser Versuchsserie verzichtet.

Die Blut- und Urinproben blieben bis zur Bestimmung am folgenden Tag im Kühlschrank.

Der Urin-pH wurde am gleichen Tag im Sammelurin mit pH-Meßpapier gemessen.

Der Hb-Gehalt im Urin und Serum sollte nach einer von HELLER et al. 1974 angegebenen Methode bestimmt werden.

Eine Übersicht über den Versuchsablauf vermitteln die Tabellen 2, 3 und 4.

Statistik

Die Statistik dient dazu, Aussagen darüber zu machen, ob die in Cl2, 3 und 4 erhaltenen Werte von denen in der Ausgangsclearance signifikant abweichen bzw. unverändert bleiben. Wegen Variationen hinsichtlich Struktur-, Beobachtungs- und Repräsentationsgleichheit und der Kleinheit der Stichproben wurde der t-Test für unverbundene Stichproben benützt. Nacheinander wurden die Werte der Cl2, 3 und 4 mit Cl1 auf die Nullhypothese hin überprüft. Die Nullhypothese H_o lautet: es treten keine Veränderungen auf, die Alternativhypothese H_1 als Negation der Nullhypothese ist somit: es treten Veränderungen auf.

$H_o : \mu_1 = \mu_2$ bzw. $\mu_1 = \mu_3$ usw.

$H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$ bzw. $\mu_1 \neq \mu_3$ usw.

μ_1, μ_2, μ_3 und μ_4 stellen die Mittelwerte der Grundgesamtheit entsprechender Parameter aus Cl1 bis Cl4 dar. Als Signifikanzniveau der t-Statistik wurde α = 5 % (=signifikant) festgelegt. Da bei einem zweiseitigen Intervall, wie es bei der t-Verteilung vorliegt, die Dichte symmetrisch ist, wird die Nullhypothese verworfen, wenn der Betrag der Prüfgröße t_n größer als $t_{n,\ 1-\alpha/2}$ ist (BROWNLIE 1965, SPIEGEL 1976).

ERGEBNISSE

Versuchsablauf

Die in B e l a s t u n g 1 nach dem Exitus entnommenen Lungenprobeexzisionen wiesen Zeichen einer Bronchitis und bis auf wenige Tiere Zeichen einer schweren Bronchopneumonie auf. Hyaline Membranen waren bei einem Tier stark ausgeprägt, in zwei Fällen mäßiggradig, sonst gering oder gar nicht. Die Ergebnisse der histologischen Lungenuntersuchung sind im Rahmen der Übersicht des Versuchsablaufes im Einzelnen tabellarisch aufgeführt (Tab. 5, 6).

Die mittlere Überlebenszeit betrug nicht wie angestrebt 14 Tage, begrenzt durch die Herausnahme der zweiten Niere, sondern lediglich 7,5 Tage. Wann und woran die Versuchstiere verstarben ist ebenfalls aus Tab. 5 ersichtlich.

Es fiel auf, daß die Versuchstiere am Nachmittag des ersten Versuchstages nach der Belastung weniger Narkotika benötigten als am Vormittag, an dem die Gefäßpräparationen stattfanden.

Wurde bei der Sektion eines Tieres makroskopisch eine Anomalität entdeckt, so wurde das veränderte Organteil zusätzlich zur histologischen Beurteilung eingesandt.

Bei Tier 341 wurde schon am 10. Versuchstag aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes verbunden mit einer Temperatur von 41 ^{o}C die zweite Niere herausgenommen. Nierenmorphologisch sind auf eine Schädigung deutende Veränderungen nicht zu übersehen (Tab. 26). Auch ein deutlicher Abfall der Kreatininclearance und ein starkes Ansteigen von Kreatinin, Harnsäure und BUN im Serum sind als ein sich manifestierendes Nierenversagen zu deuten. Da dieses Tier schon vor Versuchsbeginn nicht gesund wirkte - es fiel durch Husten und eine

Tachypnoe auf - ist es bei Erstellung der Statistik unberücksichtigt geblieben. Seine Versuchsergebnisse werden gesondert dargestellt und diskutiert.

Wegen des schlechten Allgemeinzustandes entschlossen wir uns beim Tier 342 dazu, am zweiten Versuchtag die Gewebeproben zu entnehmen und es anschließend zu töten. Bei der Sektion war ein Perikarderguß auffällig.

Auch das Tier 343 war am zweiten Tag in einem schlechten Allgemeinzustand und blutete stark aus dem arteriellen Katheter. Am 6. Tag lag es tot im Stall. Die Todesursache war vermutlich Rechtsherzversagen.

Die Tiere 344, 345, 348 und 352 starben an einer Schwallblutung während der ersten Nephrektomie, weil die Ligatur der Gefäße des Nierenstieles mißlang. Nur bei Tier 345 war ein Aszites und einer Hepatomegalie vorhanden, sonst wurden keine Auffälligkeiten entdeckt.

Am 12. Tag fanden wir Minipig 346 mit einer Tachypnoe und bläulich verfärbten Schleimhäuten im Stall liegend. Final drang Blut aus den Nasenlöchern. Bei der Sektion fiel neben einer besonders schweren hämorrhagischen Pneumonie ein Herzbeutelerguß und Aszitesflüssigkeit auf.

Die Sau 349 verstarb am 3. Tag an einer Perforation des rechten Vorhofes durch den aus Hartplastik bestehenden venösen Katheter des Seldingerbestecks.

Ebenfalls einen Perikarderguß hatte das Tier 353, das am Morgen des zweiten Versuchstages verendet im Stoffwechselkäfig lag.

Bei dem am 8. Versuchstag gestorbenen Tier 354 wurden kleine

septico-pyämische Herde des Myocards, eitrig infiltrierte Parietalthromben und hyaline Kapillarthromben im Herzen gefunden. Todesursache war vermutlich eine Sepsis.

Planmäßig verlief der Versuch bei den Tieren 347, 350 und 351. Bei ihrer Sektion nach Herausnahme der zweiten Niere fiel bei Tier 347 ein kleiner, ganz frischer Parietalthrombus des rechten Herzventrikels auf. Im Myokard des linken Herzventrikels befanden sich kleine ältere und frischere Herzmuskelnekrosen, z.T. mit Granulationsgewebe. Dies waren offenbar Folgen von hyalinen Thromben in Kapillaren des Myokards, deren Reste noch nachweisbar waren.

Tier 351 wies als Besonderheit auch einen Herzbeutelerguß auf.

Die Ergebnisse sind noch einmal in Tab. 5 zusammengefaßt.

Nach dem Ergebnis der Lungenhistologie litten in B e l a s t u n g 2 alle Tiere an einer schweren Bronchitis und Bronchopneumonie. Über deren funktionelle Auswirkungen kann man sich anhand der von R. GÄCKLE in seiner Dissertation mitgeteilten Blutgaswerte ein Bild machen.

Über den Narkotikaverbrauch am Nachmittag des ersten Versuchstages läßt sich die unter Bel1 gemachte Beobachtung wiederholen.

Aus organisatorischen Gründen wurde die zweite Niere der Versuchstiere 365-368 an einem Tag herausgenommen. Ihre Überlebenszeit betrug somit 18, 17, 16 und 14 Tage. Neben den vorgenannten pathologischen Lungenaffektionen konnten makroskopisch keine Besonderheiten erhoben werden (Tab. 6).

Am Abend des Tages, an dem Tier 369 zum ersten Male operiert wurde, starb es an den Folgen einer intraabdominellen Blu-

tung.

Die übrigen Ergebnisse der Untersuchungen in Bel1 und 2 werden unter dem jeweiligen Stichwort gemeinsam besprochen.

Nierenfunktion

Über die Änderung des G e w i c h t e s lassen sich nur in Bel2 Angaben machen, da entsprechende Daten in Bel1 nicht erhoben wurden. Die Tiere wurden zu Beginn der Versuche und vor der zweiten Operation gewogen. In der Mehrzahl erfolgte eine Gewichtszunahme von 30 g pro Tier und Versuchstag, nur ein Tier verlor 60 g pro Versuchstag (Tab. 6).

Während Bel1 nahm der H a r n f l u ß von 69 µl/min kg in C11 unter C12 zu, um dann in C13 und C14 signifikant (p 0,05) auf 22 bzw. 12 µl/min kg abzufallen. Besonders drastisch ist dieser Abfall bei den Minipigs 342, 343 und 347 auf unter 10 % des Ausgangswertes.

In Bel2 stieg die Urinausscheidung von 36 µl/min kg in C11 ebenfalls unter C12 an, kehrt aber dann wieder in den Bereich des Ausgangswertes zurück (Tab. 7, Graphik 1).

Der U r i n - p H hat in beiden Belastungsserien in C13 und C14 eine ansteigende Tendenz. Besonders fällt in diesem Zusammenhang das Schwein 369 auf, dessen pH-Werte mit 9,0 und 8,5 extrem alkalisch werden. Wegen der nur auf 0,5 pH-Einheiten genauen Messungen wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet (Tab. 8).

In Bel1 fällt die a u s g e s c h i e d e n e M e n g e a n N a t r i u m vom Ausgangswert 2,4 µmol/min kg auf 0,8 µmol/min kg in C14 ab. Die Beträge in C12 und C13 weisen eine breitgefächerte Schwankungsbreite auf und zeigen in C12 einen

leichten Anstieg und in Cl3 einen leichten Abfall ihres Mittelwertes, der jedoch nicht signifikant ist.

Die Na-Ausscheidung reduziert sich auch während der Clearanceperioden von Bel2 nicht signifikant von 4,3 µmol/min kg auf 2,5 µmol/min kg. Ein Bel1 zu vergleichender Anstieg auf 182 % des Ausgangswertes, wie er dort in Cl2 zu finden ist, wird vermißt (Tab.9).

Die K^+ - A u s s c h e i d u n g unter Bel1 steigt zunächst von 1,4 µmol/min kg in der Kontrollclearance auf 1,9 µmol/min kg an und sinkt danach signifikant auf 0,6 µmol/min kg in Cl4 ab.

Während Bel2 ist keine signifikante Änderung der K^+-Ausscheidung zu vermerken. Auch hier kann man einen Anstieg in Cl2 mit einem Abfall zu Cl4 beobachten (Tab. 10).

Die Na^+ - K o n z e n t r a t i o n i m U r i n in Bel1 steigt signifikant von 35,5 mmol/l auf 66,7 mmol/l in Cl3 und 83,1 mmol/l in Cl4 an.

In Bel2 liegt außer einem Absinken von 110,8 mmol/l auf 57,6 mmol/l in Cl2 keine signifikante Änderung vor (Tab. 11).

In Cl2 sinkt die K^+ - K o n z e n t r a t i o n i m U r i n nach 27,2 mmol/l in Cl1 auf 17,7 mmol/l und erhöht sich dann auf 43,7 mmol/l bzw 44,2 mmol/l in Cl3/4. In Bel2 ändert sich die K^+-Konzentration nicht signifikant (Tab. 12).

Die O s m o l a r i t ä t i m U r i n sinkt in Bel1 vom Ausgangswert 550 mosm/l in Cl2 auf 445 mosm/l ab ($p<0,05$), steigt dann aber signifikant auf 935 mosm/l in Cl4 an.

Ebenfalls einen Abfall der Osmolarität von 760 mosm/l in Cl1 auf 550 mosm/l in Cl2 ist in Bel2 zu vermerken. Sie gleicht

sich jedoch in Cl3/4 wieder dem Ausgangswert an (Tab. 13, Graphik 1).

Der Quotient O s m . U r i n / O s m . P l a s m a fällt signifikant in Cl2 ab und überschreitet den Ausgangsquotienten 1,79 mit einem Wert von 2,85 in Cl4 signifikant.

In Bel2 ist zwar auch ein Abfall in Cl2 zu vermerken, der Quotient von Cl1 wird in Cl3/4 wieder erreicht. Es ist kein signifikanter Anstieg erkennbar. Eine Wasserdiurese tritt kurzfristig bei den Tieren 343 und 369 in Cl2 auf (Tab. 14).

Im Laufe der vier Clearanceperioden steigt die f r e i e W a s s e r c l e a r a n c e von -56 µl/min kg auf -22 µl/min kg in Cl3, bzw. -25 µl/min kg in Cl4 signifikant an.

Man findet in Bel2 erst in Cl4 einen signifikanten Anstieg von -46 µl/min kg in Cl1 auf -33 µl/min kg (Tab. 15).

In Bel1 hat die o s m o l a r e C l e a r a n c e einen Abfall von 131 µl/min kg auf 46 µl/min kg bzw. 39 µl/min kg in Cl3/4 ($p<0,05$).

Auch in Bel2 fällt die osmolare Clearance 80 µl/min kg auf 55 µl/min kg ab; dieser Abfall ist jedoch nicht signifikant.

In beiden Belastungsserien ist eine Erhöhung der osmolaren Clearance in Cl2 vorhanden, sie ist jedoch nicht signifikant (Tab. 16, Graphik 2).

Der N a - S p i e g e l i m S e r u m steigt von 138,8 mmol/l in Cl1 signifikant auf 144,0 mmol/l in Cl3 an und bleibt mit 142,4 mmol/l immer noch signifikant in Cl4 der Bel1 erhöht.

In Bel2 ist keine signifikante Änderung des Na^+-Spiegels er-

kennbar (Tab. 17, Graphik 3).

Während Bel1 sinkt der K^+ - S p i e g e l i m S e r u m von 3,98 mmol/l signifikant auf 3,32 mmol/l in Cl4 ab.

Nach einem Anstieg von 3,82 mmol/l auf 4,30 mmol/l in Cl2 ($p<0,05$), fällt der K^+-Spiegel signifikant auf 3,28 mmol/l in Cl4 ab (Tab. 18, Graphik 3).

Im Verlaufe der Bel1 zeigt die S e r u m o s m o l a r i t ä t einen langsamen aber kontinuierlichen Abfall von 304 mosm/l auf 287 mosm/l in Cl4.

Dies Verhalten kann man auch in Bel2 verfolgen. Hier fällt die Serumosmolarität von 314 mosm/l auf 291 mosm/l in Cl4 ($p<0,05$; Tab. 19, Graphik 1).

B U N i m S e r u m steigt während Bel1 in Cl3 auf 2,8 mmol/l ($p<0,05$); kehrt aber in Cl4 mit 2,3 mmol/l in den Bereich der Ausgangsclearance zurück.

In Bel2 treten keine signifikanten Veränderungen im Konzentrationsverlauf auf. Hier wird man jedoch auf Tier 369 aufmerksam, bei dem BUN im Serum graduell bis Cl4 auf nahezu 300 % ansteigt (Tab. 20).

Unter Bel1 ändert sich der K r e a t i n i n s p i e g e l nicht signifikant, das gleiche gilt für Bel2 (Tab. 21, Graphik 3).

Der H a r n s ä u r e s p i e g e l fällt von 50,6 mmol/l signifikant auf 35,7 mmol/l in Cl2 und 38,1 mmol/l in Cl3 ab. In Cl4 ist er mit 44 mmol/l wieder im Bereich der Ausgangsperiode von Bel1.

In Bel2 findet man keine solchen Veränderungen des Harnsäurespiegels. Er zeigt keine signifikanten Veränderungen (Tab. 21).

Die K r e a t i n i n c l e a r a n c e in Bel1 sinkt wohl von 2,2 ml/min kg auf 1,5 ml/min kg in Cl3 ab; dieser Abfall ist jedoch nicht signifikant. Die übrigen Werte liegen im Bereich der Ausgangsclearance.

Bei Bel2 liegt in Cl3 sogar eine signifikante Steigerung von 2,4 ml/min kg auf 3,7 ml/min kg vor ($p<0,05$), diese ist jedoch mit 2,6 ml/min kg in Cl4 wieder abgeklungen.

Auffallend ist hier Tier 369, dessen Kreatininclearance in Cl4 nur noch ca 30 % des Wertes von Cl1 aufweist (Tab. 22, Graphik 4).

In Bel1 konnte die ^{99m} T c - D T P A - C l e a r a n c e nur bei den acht letzten Tieren der Serie durchgeführt werden. Bei ihnen bleiben die Werte im Bereich dessen der Ausgangsclearance. Es findet sich keine signifikante Änderung.

Die Isotopenclearance bleibt in Bel2 ebenfalls ohne signifikante Änderung. Bei Tier 369 sinkt sie bis Cl4 jedoch bis auf nahezu 50 % des Ausgangswertes (Tab. 22, Graphik 5).

Die ^{131} J - H i p p u r a n - C l e a r a n c e fand nur in Bel2 Anwendung. Hierbei tritt in deren Verlauf keine signifikante Änderung auf. Nur beim Tier 369 fällt sie auf 40 % des Ausgangswertes ab (Tab. 23, Graphik 6).

Die Ergebnisse von T i e r 3 4 1 unterscheiden sich in folgenden Punkten von denen der übrigen Teilnehmer an der Belastungsserie 1:

Die Urinausscheidung steigt in Cl4 auf über 300 % des Ausgangswertes in Cl1 an.

Die Osmolarität im Urin sinkt in Cl3 und Cl4 im Vergleich zu den anderen Tieren der Gruppe extrem ab.

Tier 341 hat in Cl3 eine Wasserdiurese entwickelt.

Das Kreatinin im Serum ist in Cl2/3/4 exzessiv angestiegen.

Harnsäure und BUN im Serum steigen ebenfalls stark an.

Die Kreatininclearance fällt bis Cl3 stark ab.

Von der Norm abweichende Werte des Tieres 369 sind bereits bei den jeweiligen Ergebnissen der Bel2 erwähnt worden. T i e r 3 6 9 fiel auf durch das Verhalten des Urin-pH, von BUN, der Kreatininclearance, der ^{99m}Tc-DTPA-Clearance und der ^{131}J-Hippuranclearance.

Leberfunktion

Die Ergebnisse der γ - G T - A k t i v i t ä t i m S e r u m sind in Tab. 24 dargestellt.

Die G a l a k t o s e konzentration in der Abnahme vor der ersten Galaktoseinfusion lag konstant bei Null. Auch beim Schwein besteht somit keine physiologische Galaktosämie. Die Konzentrationen vor der zweiten und dritten Infusion betrugen in der Regel auch Null, waren jedoch niemals höher als 0,2 mmol/l und konnten bei den sonst auftretenden Konzentrationen von 3 - 12 mmol/l vernachlässigt werden.

Bei den Tieren 348, 351 und 354 nahm die HWZ in Cl3 und 4 im Vergleich zu Cl1 ab.

Tier 347 zeigte eine Abnahme in Cl3 und eine Rückkehr zum Ausgangswert in Cl4.

Nur bei den Minipigs 349, 350 und besonders bei 352 verlängerte sich die HWZ (Tab. 25).

Bei der graphischen Auswertung fiel auf, daß die durch die ersten beiden Meßwerte gezogene Gerade steiler verlief als

die durch die folgenden, daß mit anderen Worten die HWZ zu Beginn geringer war als gegen Schluß der Messungen.

DISKUSSION

Allgemeine Methodik

In der verwendeten H b / H b - P P - L ö s u n g wichen einige Bestandteile von der Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit ab. Im Vergleich zu den Blutwerten war der pH ins alkalische verschoben, die Lösung war leicht hyperosmolar und wies mit 10-15 % einen hohen Methämoglobinanteil auf. Um einen noch weiteren Anstieg des Methämoglobins zu verhindern, war der Hb/Hb-PP-Lösung ein hoher Glukoseanteil als Reduktionsmittel hinzugefügt worden. Die Beeinflussung physiologischer Werte durch die davon abweichenden der Infusionslösung ist in die Diskussion der Ergenisse einbezogen worden.

Versuchsablauf

Die Beobachtung, daß die Tiere am Mittag im Vergleich zum Vormittag des ersten Versuchstages eine geringere Menge an Narkotika benötigten, hat ihre Ursache in einem Akkumulieren der Narkosemittel mit einer Auffüllung der tiefen Verteilungskompartimente und einem weniger schmerzhaften Hantieren an den Schweinen. Eine längere Narkosedauer, absolut und relativ, in Cl 1/2 war verglichen mit Cl 3/4 vom Versuchsaufbau her unvermeidlich und mag auch nicht ohne Einfluß auf die Ergebnisse geblieben sein.

Durch das lange Liegenbleiben der Katheter waren die Tiere einer nicht geringen Infektionsgefahr ausgesetzt, die aber nur in einem Fall zur Sepsis führte.

Intraoperativ traten unterschiedliche, nicht quantifizierbare Blutverluste auf, die bei der Nephrektomie mit ca. 15% des Blutvolumens (IRMER, KOSLOWSKI 1978) besonders schwerwiegend waren.

Ein Problem liegt in dem Intervall zwischen Entblutung und Infusion, in dem die Tiere unterschiedlich lange mit vermindertem Blutvolumen lagen. Wie ein Vergleich mit den Schocktieren und zwischen Tieren zeigt, bei denen dies Intervall besonders kurz oder lang war, kommt diesem Punkt hinsichtlich Funktion und Morphologie äußert geringe bis gar keine Bedeutung zu.

Die Entblutungs- und Infusionsdauer konnte wegen technischer Schwierigkeiten nicht konstant gehalten werden.

Aufgrund der Anlage der Versuche spielen tagesrhythmische Schwankungen in die Aussage der gemessenen Werte mit hinein. Denn die Cl 1/2 erfolgte vormittags bzw. nachmittags, während Cl 3/4 neben einer Tages- auch eine Nachtperiode enthielt.

Die Bestimmung des Hämoglobingehaltes im Serum und Urin nach einer von HELLER et al 1974 eingeführten Methode zeigte im Vergleich zu Referenzbestimmungen mit der Cyanhämiglobinmethode niederere Werte.

Vergleicht man die Belastungsserie 1 und 2 hinsichtlich des Verlustes an Erythrozyten, so ist dieser in Bel 2 nicht so hoch, wie es in dem Aderlaßvolumen von 26 ml/kg KG zum Ausdruck kommt. Man muß die während des Aderlasses gleichzeitig stattfindende Hämodilution durch die Hb/Hb-PP-Lösung mitberücksichtigen. Somit liegt der tatsächliche Verlust an Erythrozyten in Bel 2 beträchtlich unter dem genannten Wert. Angaben über die verbleibende Zahl pro ml Blut können der Dissertation von R.GÄCKLE entnommen werden.

Ein direkter Zusammenhang zwischen der infundierten Lösung und dem Ableben des Tieres als Folge einer sich entwickelnden Niereninsuffizienz ist nur bei Tier 341 anzu-

nehmen.

Ein Tier verstarb an einer schweren hämorrhagischen Pneumonie als Todesursache (346), ein anderes an einer Sepsis (354).

Bei fünf Tieren, die an den Folgen der operativen Manipulationen verstorben sind und bei weiteren drei Tieren, die den Versuch planmäßig durchliefen, kann die infundierte Lösung als Todesursache ausgeschlossen werden.

Die Ursache für das Ableben von drei der vierzehn Versuchstiere in Bel 1 kann nicht eindeutig geklärt werden.

Da sich bei vielen Tieren am Versuchsende eine Bronchopneumonie zeigt, muß als eine der möglichen Folgen der Infusion der Hb/Hb-PP-Lösung eine zu starke Belastung des RHS diskutiert werden. Diese könnte zu einer Resistenzschwäche führen.

Ebenso kann die Ausbildung von Mikrothromben, deren Auftreten in den Kapiteln Nieren- und Lebermorphologie dargestellt wird, Folge einer gestörten Funktion des RHS sein.

Nierenfunktion

Da es bei ausgeprägter Niereninsuffizienz zur Wassereinlagerung in das Gewebe kommen kann, sollte eine ansteigende G e w i c h t s kurve als wichtiges klinisches Zeichen für ein Nierenversagen gewertet werden. Selbst Gewichtskonstanz bie einem nicht ausreichend kalorisch versorgten oligoanurischen Patienten kann schon ein diskreter Hinweis auf Was-

sereinlagerung sein. Die Versuchstiere wurden nach der ersten Nephrektomie ausreichend ernährt und fraßen auch augenscheinlich mit gutem Appetit. Der leichte Gewichtsanstieg deutet sich so nicht als sich entwickelnde Ödeme, sondern als gutes Gedeihen der Tiere.

Die wichtigste Funktion der Niere besteht in der Regulation der Homöostase des Extrazellulärraumes. Regelgrößen sind das Volumen, die Osmolarität, die Isoionie und die Isohydrie. Vorgänge im Rahmen der Konstanthaltung des milieu interne und somit der erwähnten Regelgrößen werden im Folgenden erörtert.

Die Höhe der D i u r e s e wird vornehmlich durch die Funktion der distalen Tubuli und der extrarenalen Regulierung dieser Funktion bestimmt. Zwischen der Höhe des Glomerulumfiltrats und der Endharnausscheidung besteht keine Korrelation; Glomerulumfiltrat und Endharnausscheidung sind unabhängig voneinander.

Geht man bei der Betrachtung der Veränderungen im Bereich der Diurese chronologisch vor, so fällt zunächst einmal die Differenz in der Höhe des Harnflusses zwischen Bel 1 und 2 in Cl1 auf. Der Unterschied der Diurese in dieser Meßperiode beträgt nahezu 200 % der jeweiligen Mittelwerte. Des weiteren sucht die größere Streuung um den Mittelwert in Bel 1 nach einer Erklärung. Betrachtet man nun in der Suche nach dem Hintergrund dieser Phänomene die Werte der Diurese bei den Einzeltieren, geleitet vom Verdacht, daß diese Unterschiede des Harnflusses neben unterschiedlichen Hydratationszuständen auch eine Ursache in unterschiedlichen Infusionen während der Clearanceperiode 1 haben, so entdeckt man einen Zusammenhang mit der Galaktoseinfusion. Die Tiere, denen in der dreistündigen Periode Galaktose infundiert wurde, weisen einen höheren Harnfluß auf. Die a priori festgestellte höhere Diurese und die größere Schwankungsbreite um den Mittelwert in der Clear-

anceperiode 1 ist somit Folge einer milden osmotischen Diurese, hervorgerufen durch die Galaktoseinfusion. Diese trägt insbesondere in der relativ kurzen Clearanceperiode von 3 h zu stärkeren Variationen des Harnflusses bei, die in den längerdauernden Clearanceperioden kompensiert werden.

Eine Steigerung der Diurese nach Infusion der Hämolobinlösung in Cl2 ist auch von E. MILLING 1973 und B. ADERHOLD 1976 beschrieben worden. Die Diuresesteigerung soll durch den Diuresereflex nach Gauer und Henry ausgelöst werden, welcher der Regulation des zentralen Blutvolumens durch kompensatorische Beeinflussung der Harnausscheidung über den ADH-Mechanismus dient. Sieht man die Höhe des zentralen Venendruckes als Maß für das zentrale Blutvolumen an und läßt im mittleren Pulmonalisdruck sich die Druckverhältnisse im linken Vorhof widerspiegeln, so findet man eine Erhöhung und kann auch den volumenregulatorischen Reflex nach Dehnung des linken Vorhofes als Erklärung dienen lassen für den in dieser Phase erhöhten Harnfluß (s. Diss. R. GÄCKLE).

Eine weitere Ursache für die Diuresesteigerung kann in einer osmotischen Diurese, die durch die über die Niere ausgeschiedene Hb-Lösung verursacht wird, vermutet werden. Denn in der sich an die Infusion unmittelbar anschließenden Clearanceperiode liegt sowohl die höchste Hb-Konzentration im Urin (MILLING 1973, STÄHLER 1977) als auch die größte ausgeschiedene Menge pro Zeit (MILLING 1973) vor. Wegen der fehlenden Hämoglobinkonzentrationsbestimmung im Urin können wir hierzu keine Aussage machen. Die hohe Zuckerkonzentration von 2 000 mg% in der Lösung wird sicherlich auch ihren Teil zur osmotischen Diuresesteigerung beitragen.

In der Erhöhung des Blutdruckes nach der Infusion (s. Diss. R.GÄCKLE) liegt eine weitere diuresefördernde Komponente verborgen. Durch die so hervorgerufene Steigerung der Mark-

durchblutung, die bekanntermaßen nicht wie die Nierenrinde der Autoregulation der Durchblutung unterliegt, wird der papillenwärts gerichtete osmotische Konzentrationsgradient abgebaut und so im Sinne einer Druckdiurese der Harnfluß gefördert (ULLRICH 1975).

Die in C13/4 verringerte Streubreite um den Mittelwert hängt mit dem unter den standardisierten Versuchsbedingungen ausgeglichenen Hydratationszustand zusammen.

Die Reduktion des Harnflusses in C13/4 ergibt sich aus der im Vergleich zu C11 geringeren Flüssigkeitszufuhr und den tagesrhythmischen Schwankungen der Urinausscheidung (MERTZ 1964). In C11 und 2 wurde zu der Zeit der von der Tagesrhythmik her höchsten Diurese gemessen, während in C13/4 ein nächtlicher oligurischer Anteil enthalten ist, der den Harnfluß pro Minute und kg KG kleiner erscheinen läßt. Die verminderte Diurese gibt keinen Hinweis für eine beginnende pathologische Oligoanurie, sondern ist Ausdruck physiologischer Vorgänge. Diese Interpretation wird durch das Verhalten der Urinosmolarität gestützt.

Das Konzentrationsvermögen, das die Niere dazu befähigt, einen in Speziesabhängigkeit höher als das Plasma konzentrierten Urin in Antidiurese auszuscheiden, ist aufgrund eines multifaktoriellen Geschehens besonders verletzlich und störanfällig. Besonders bei akutem Nierenversagen ist eine rasch abnehmende Osmolarität des Harnes zu verzeichnen (BAUM 1975).

Die U r i n o s m o l a r i t ä t und das Verhältnis von Urin-Osmolarität zu Plasma-Osmolarität, das im Vergleich zur Urin-Osmolarität kein wesentliches Mehr an Information bietet, ändern sich im Versuchsablauf gleichsinnig, beide bewegen sich reziprok zur Diurese. Die Abnahme der Osmolarität in C12 ist auf die Mechanismen zurückzuführen, die

schon im Abschnitt Harnfluß erwähnt wurden: ADH-Mechanismus, osmotische Diurese und Erhöhung der Nierenmarkdurchblutung. Sie stellt somit einen physiologischen Vorgang dar.

Die im Vergleich zur Kontrollclearance erhöhte Osmolarität in Cl 3/4, die jedoch nur in Cl4 von Bel 1 signifikant ist, widerspricht einem sich entwickelnden Nierenversagen und ist Zeichen einer befriedigenden konzentrierenden Funktion. Die sich erhöhende Osmolarität hat ihre Ursache in einer Abnahme des hohen Hydratationszustandes mit Abnahme des Blutvolumens (sinkender ZVD, s. Diss. R.GÄCKLE) als Folge fehlender Infusionen und ist physiologisch. In der signifikanten Zunahme des Mittelwertes von Cl4 in Bel 1 sieht man wieder eine Folge des durch die Galaktoseinfusion in Cl1 verminderten Ausgangswertes der Osmolarität.

In der quantitativen Diagnostik der renalen Konzentrationsfunktion bei glomerulären und tubulären Erkrankungen spielt die o s m o t i s c h e C l e a r a n c e und die n e g a t i v e f r e i e W a s s e r c l e a r a n c e eine zusätzliche Rolle. Diese Untersuchungen lassen im Zustand der Hydropenie eine Differenzierung zwischen glomerulären und tubulären Schäden zu (KRÜCK 1963). Die osmolare Clearance gibt an, zu welchem Grad osmotisch aktive harnpflichtige Substanzen durch die Niere aus dem Plasma entfernt werden und entspricht dem Urinvolumen, das erforderlich ist, diese Stoffe in einer plasmaisotonen Konzentration auszuscheiden. Im Zustand der Antidiurese ist bei intakter Niere das Urinvolumen kleiner als die osmolare Clearance. Die Differenz zwischen beiden Größen entspricht der Flüssigkeitsmenge, die über die Isotonie hinaus ohne gleichzeitige Resorption von osmotisch aktiven Substanzen in das Interstitium abdiffundiert. Sie wird als negative freie Wasserclearance bezeichnet. In Hydropenie ist die osmolare Clearance bei glomerulären und tubulären Erkrankungen gleich stark eingeschränkt, die freie Wasserclearance

ist bei Tubulusschäden am stärksten betroffen (KRÜCK 1963). Um die Aussagekraft der Untersuchungen richtig einzuschätzen, ist sich zu vergegenwärtigen, daß sowohl die osmolare Clearance als auch die freie Wasserclearance Funktionen der Dynamik der Tubulusflüßigkeit, des Urinflusses sind (KRÜCK 1963, BUCHBORN et al. 1963) und wie im Rahmen von Untersuchungen des diuretischen Reflexes festgestellt, vom Flüssigkeits- und Salzbestand des Körpers abhängen (BEHN et al. 1969).

Die negative freie Wasserclearance wird einmal von der Wasserdurchlässigkeit der Tubuluszellen in Abhängigkeit vom ADH-Mechanismus, zum anderen durch das Bestehen von Hypertonizität im Nierenmark bestimmt. Die freie Wasserclearance nimmt bis zu einem bestimmten Urinfluß zu, um dann ein Transportmaximum auszubilden. Den Nachteil der Abhängigkeit der negativen freien Wasserclearance vom Flüssigkeitsangebot im distalen Konvolut und im Sammelrohr kann man durch Bildung des Rückdiffusionsquotienten für freies Wasser (nach F.KRÜCK 1963) mindern, der angibt, wieviel mehr Flüssigkeit von dem Gesamtangebot während des Konzentrationsvorganges in das Interstitium rückdiffundiert als ausgeschieden wird. Tut man dies mit Hilfe der Mittelwerte der betreffenden Clearanceperioden, so ergibt sich für die Bel 1/2 das gleiche Bild, nämlich ein Unterschreiten des Ausgangsrückdiffusionsquotienten in CL2 und ein Überschreiten dieses Ausgangswertes in CL 3/4 (Tabelle s. unten). Dieses Verhalten gleicht dem des Quotienten von U_{osm} zu P_{osm} und setzt nicht in Verwunderung, da mit der mathematischen Operation der Bildung des Rückdiffusionsquotienten dieser zu einer Funktion des Quotienten von Urinosmolarität zu Plasmaosmolarität gemacht wurde.

$$\text{Rückdiffusionsquotient} = {}^{U_{osm}}/_{P_{osm}} - 1$$

Belastung 1

Rückdiffusionsquotient	Cl1	0,81
"	Cl2	0,35
"	Cl3	1,00
"	Cl4	2,08

Belastung 2

Rückdiffusionsquotient	Cl1	1,28
"	Cl2	0,63
"	Cl3	1,56
"	Cl4	1,50

Nach KRÜCK liegt der Rückdiffusionsquotient bei tubulären Schäden selbst im Zustand der Hydropenie noch unter 1, wohingegen bei Nierengesunden eine deutliche Steigerung von Werten über 1 im Zustand der Hydratation auf Werte über 2 bei Hydropenie vorliegt. Die Untersuchung des Rückdiffusionsquotienten gibt somit keinen Anhalt für chronische tubuläre Schäden. Aus dem Verhalten von osmolarer und freier Wasserclearance lassen sich keine Schlüsse auf eine Einschränkung der Nierenfunktion glomerulärer oder tubulärer Genese ziehen.

Einen weiteren Hinweis auf die Funktionsfähigkeit der Tubuli im Rahmen der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes gibt uns der Verlauf des Urin-pHs.

Der Urin-pH ist mit Indikatorpapier geprüft worden. Die Beurteilung erfolgte subjektiv. Der pH-Wert war nur in halben pH-Einheiten ablesbar. Aufgrund dieser von vorneherein gegebenen Ungenauigkeiten wurde auf eine statistische Bearbeitung verzichtet.

Der in Cl3/4 beobachtete leichte Anstieg des pHs kann einmal Ausdruck einer Insuffizienz der Säureausscheidungsfähigkeit der Niere sein, zum anderen in einer sekundären bakteriellen Zersetzung im 24 h Sammelurin begründet sein

oder ein normaler Regulationsvorgang im Rahmen der Säure-Basen-Ausscheidung sein, da der Blut-pH sich leicht in den alkalischen Bereich bewegt hat. B.ADERHOLD 1976 beobachtete in ihren Versuchen ebenfalls einen leichten Anstieg des pHs nach der Hb-Infusion in Richtung auf den alkalischen Bereich.

Die Na^+-Ausscheidung wird renal durch drei Faktoren modifiziert: die glomeruläre Filtrationsrate, die Mineralokortikoidaktivität und einen nicht genau definierten dritten Faktor. Man unterliegt einem Fehlschluß, wenn man von dem Vorwissen, daß die Natriumresorption Resultat eines energieverbrauchenden Prozesses mit guter Korrelation zwischen Na-Resorption und renalem O_2-Verbrauch ist, ausgeht und aufgrund dieser Tatsache meint, daß es nach Störung der besonders hypoxieempfindlichen tubulären Natriumresorption zu vermehrter Na-Ausscheidung im Urin kommen müsse. Nach funktioneller Störung der Na-Resorption wird nach dem Na^+-Konzentrationsanstieg nahe der Macula densa in einem von THURAU beschriebenen Mechanismus die glomeruläre Filtrationsrate reduziert; es entwickelt sich somit in der anoxisch geschädigten Niere im Gegensatz zur sonstigen tubulären Form der Volumenkonservierung eine glomeruläre (BOHLE 1975).

Auf die Abhängigkeit der Elektrolytausscheidung von der Zufuhr derselben und der Diurese wiesen E.MILLING und B. ADERHOLD in ihren Dissertationen hin, wobei in unserer Versuchsreihe eine Bilanzierung insofern schwierig ist, als auch mit einem beträchtlichen Entzug aufgrund des Aderlasses zu rechnen ist. MERTZ betont, daß gerade in der Beurteilung von Grenzfällen der Nierenfunktionseinschränkung die Berücksichtigung tagesrhythmischer Schwankungen von größter Wichtigkeit ist (MERTZ 1976).

In unseren Versuchen zeigt die ausgeschiedene Menge Na^+ eine große Streubreite. Der Anstieg in Cl2 in Bel 1 ist wohl

Folge der Diuresesteigerung. Der in beiden Belastungsserien beobachtete Abfall in Cl3/4 ist nicht als Zeichen einer pathologischen Na-Retention zu werten, da, wie an anderer Stelle beschrieben, die GFR unverändert bleibt. Dieser Abfall ist Folge einer verminderten nächtlichen Na-Ausscheidung (MERTZ 1964), einem Verlust an Gesamtkörpernatrium — dies ist besonders deutlich nach Cl2 der Bel 1, wo eine erhebliche Steigerung der Na-Ausscheidung stattgefunden hat — und vielleicht auch Folge einer Regulation des Extrazellulärvolumens über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System mit vermehrter Na-Rückresorption. In einem gewissen Widerspruch zu diesem letzten Punkt steht das Fehlen einer gesteigerten K^+-Ausscheidung.

Das zusätzliche Absinken der Natriurese in Cl4 ist auf eine verminderte Na-Zufuhr in diesen Perioden rückführbar. Die Tiere erhielten nur Leitungswasser und einige mmol Na^+ in Form der eisgekühlten Kochsalzlösung, die zur HZV-Messung mittels Thermodilutionsmethode benutzt wurde.

Die im Rahmen unserer Versuchsreihe beobachtete K-Ausscheidung bewegt sich in der gleichen Größenordnung wie von B. ADERHOLD 1976 für ihre Tiere angegeben. B.ADERHOLD und E. MILLING beschrieben in ihren Versuchen eine der Natriurese zwar ähnliches Verhalten, nur waren bei der Kaliurese die Veränderungen weniger ausgeprägt, was zu einem guten Teil auf die Pufferwirkung des intrazellulären K^+-Bestandes zurückgeführt werden kann. Der Abfall in Cl3/4 ist Folge der verminderten K-Zufuhr in Cl3/4 und des erheblichen Kaliumverlustes in Form des intraerythrozytär befindlichen Kaliums. Dieser Abfall kann darüberhinaus auch mit der sich entwickelnden verminderten K-Konzentration im Plasma im Zusammenhang stehen, da bei Hypokaliämie die Kaliurie eingeschränkt ist und selbst bei gesteigerter Mineralokortikoidaktivität unter der normalen Ausscheidungsrate liegen kann (SIEGENTHALER et al. 1976). Ein die Kaliurese fördernder Faktor ist eine Alkalose, die bei unseren Versuchen auf-

tritt (s. Diss. R.GÄCKLE) und den zu verminderter K^+-Ausscheidung führenden Faktoren entgegenarbeitet.

Bei einem sich entwickelnden Nierenversagen ist mit einer rückläufigen Konzentration von Natrium und einer Abnahme der Harnosmolarität zu rechnen (BAUM 1975). Da weder die Natriumkonzentration, noch die Harnosmolarität, die Na^+- und K^+-Ausscheidung Veränderungen im Sinne eines Nierenversagens oder einer stärkeren Funktionseinschränkung zeigen, ist jenes von dieser Seite her auszuschließen.

Der K a l i u m gehalt des Körpers und die Plasmakonzentration dieses Elektrolyten weist enge Verbindungen zum Säure-Basen-Haushalt auf. So entspricht einer Änderung um ~ 0,1 pH-Einheiten eine Änderung der Kaliumkonzentration von etwa 0,6 mmol/l (HABERMANN, LÖFFLER 1977). Beim Vorliegen einer akuten Anurie kann die Serumkaliumkonzentration pro Tag bis zu 1,0 mmol/l ansteigen (SIEGENTHALER et al. 1976).

E.MILLING beobachtete in ihren Versuchen mit einfacher stromafreier Hb-Lösung keine Änderung des Kaliumspiegels, wohl aber B.ADERHOLD, die einen Abfall des K-Spiegels von 4,02 mmol/l auf 3,16 mmol/l mit einem langsamen Wiederanstieg ab dem 2. Tag verzeichnete. Sie vermutete die Ursachen in verminderter K-Zufuhr und einem Verlust über eine verstärkte Diurese. In beiden Arbeiten findet man keine Angaben über Veränderungen des pH-Wertes im Blut. Die schon von B.ADERHOLD genannten Gründe lassen sich auch für unsere Versuche anführen. In der eine Hypokaliämie begünstigenden Verschiebung des Blut-pH-Wertes in den basischen Bereich (s. Diss R.GÄCKLE), der Entwicklung eines postoperativen Aldosteronismus (BRAUN 1978) und in einem verstärkten Abstrom ins Knochenmark im Rahmen einer gesteigerten Hämopoese finden sich weitere Ursachen für einen absinkenden Kaliumspiegel.

Das primum movens für die im Anschluß an die Infusion sich entwickelnde metabolische Alkalose ist vermutlich in der durch das freie Hämoglobin erhöhten Säurepufferkapazität des Plasmas zu suchen.

Das S e r u m n a t r i u m gibt Aufschluß über den Bestand an osmotisch nicht gebundenem Wasser und trägt wesentlich zur Serumosmolarität bei. Hypertone Störungen gehen mit erhöhter Osmolarität und erhöhter Na-Konzentration, hypotone Störungen mit entgegengesetzten Veränderungen einher.

Der leichte Anstieg in Bel 1 und auch die in Bel 2 zu erkennende ansteigende Tendenz ist im Sinne eines ausgeprägten postoperativen Aldosteronismus deutbar. Dieser kann bei unseren Versuchen deshalb besonders stark ausgeprägt sein, weil nach Thrombosierung des Vas afferens des Glomerulums oder nach thrombotischer Einengung des Lumens, im Bereich des juxtaglomerulären Apparates die Wandspannung sinkt, worauf die Epitheloidzellen mit vermehrter Reninproduktion reagieren. Als Konsequenz dieses "Goldblatt-Mechanismus im Kapillarbereich" kommt es zur Blutdrucksteigerung und über den bekannten Renin-Angiotensin-Aldosteronmechanismus zur verstärkten Na-Resorption.

Die Besprechung des Verhaltens der Elektolytkonzentration im Serum abschließend, kann man festhalten, daß sich die Konzentrationen während des Beobachtungszeitraumes nicht in pathologischen Bereichen bewegen.

Die O s m o l a r i t ä t des Serums korreliert sehr eng mit der Na-Konzentration im Extrazellulärraum und wird nur geringfügig von Glukose und Harnstoff beeinflußt. Von E. MILLING und B.ADERHOLD werden keine Angaben bezüglich der Entwicklung der Serumosmolarität gemacht.

Dem Abfall der Serumosmolarität, der in Bel 2 besonders aus-

geprägt ist und in Richtung hypotone Hyperhydratation weist, steht man etwas ratlos gegenüber, ganz besonders, weil der Parameter, der im wesentlichen für die Serumosmolarität verantwortlich zeichnet, die Na-Konzentration, eine gegenläufige Entwicklung zeigt.

Eine ernsthafte Nierenschädigung zeigt als markantesten Blutbefund einen Anstieg von harnpflichtigen Stoffen mit fortschreitender Entwicklung einer Azotämie. Die diagnostisch und prognostisch wichtigsten Parameter sind Kreatinin, Serum-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und, mit Einschränkungen, die Harnsäure.

K r e a t i n i n ist das Abbauprodukt des in der Muskulatur gespeicherten Kreatinphosphates und wird durch die Niere ausgeschieden. Ein Kreatininanstieg im Serum wird erst bei einer erheblichen Einschränkung des Glomerulumfiltrates beobachtbar. Diese muß 30 - 50 % der Norm betragen. Ein erhöhter Plasmakratininwert zeigt wohl die Tatsache einer Reduktion der GFR an, der Schluß auf das Ausmaß der Reduktion kann nicht gezogen werden. Hierzu werden Clearancemethoden benötigt.

Aus dem Verlauf des Kreatininspiegels in beiden Belastungsserien folgt, daß eine ernstere Beeinträchtigung der Nierenfunktion wegen der Konstanz des Plasmaspiegels auszuschließen ist.

Eine wesentliche Beeinflussung des Kreatininspiegels über die Kreatiningehalte der infundierten Hämoglobinlösung ist auszuschließen, da der Kreatininspiegel in der Lösung im Bereich physiologischer Werte liegt, wie Stichproben aus den einzelnen Chargen ergeben haben. Gleiches kann man auch über den Harnstoff- und Harnsäurespiegel sagen.

Die Bildung von H a r n s t o f f ist stark von der alimentären Proteinzufuhr abhängig, korreliert positiv mit ihr

und ist somit ein Maß für den Proteinumsatz. In das Interesse für Nierenfunktionsuntersuchungen rückt den Harnstoffspiegel seine annähernd hyperbolische Beziehung zur glomulären Filtrationsrate. Bei unkompliziertem Nierenversagen beträgt der Konzentrationsanstieg des Harnstoffes zwischen 20 und 50 mg %, d.i. 3,3 - 8,3 mmol/l die. Der Harnstoff-N(BUN) zeigt denselben Verlauf wie der Harnstoffspiegel und ist mengenmäßig um den Faktor 2,14 reduziert (RICK 1976).

Der Verlauf des BUN-Spiegels im Serum unterstützt die Aussage, die man bereits anhand des Kreatininspiegels treffen konnte. Mit einer ernsteren Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist nicht zu rechnen, denn es fehlt ein Anstieg in pathologische Bereiche. Der leichte Anstieg in C13/4 kann als Hinweis auf einen vermehrten postoperativen Eiweißkatabolismus gedeutet werden. Der besonders starke Anstieg bei Tier 369 ist vielleicht doch schon ein Hinweis auf eine diskrete Nierenstörung. Dies kann selbstverständlich auch andere Ursachen, wie z.B. eine gastrointestinale Blutung, haben.

Ebenfalls diätetischen Einflüssen unterliegt der dritte Parameter, dessen Plasmaspiegel Aussagen über die Nierenfunktion macht, da die H a r n s ä u r e ausscheidung überwiegend durch die Niere erfolgt. Die Ausscheidung der Harnsäure nimmt im Vergleich zum abnehmenden Glomerulusfiltrat relativ aufgrund verstärkter tubulärer Sekretion bzw. verminderter tubulärer Resorption zu, so daß der Plasmaharnsäurespiegel im Vergleich zu den vorgenannten erst später und in geringerem Ausmaß ansteigt. Mit einem stärkeren Anstieg ist erst ab einer Reduktion der GFR auf 10 % zu rechnen (HODLER, VORBURGER 1976).

Die Erwartungen hinsichtlich des Verlaufes des Harnsäurespiegels gefolgert aus der Entwicklung der Konzentration von BUN und Kreatinin, werden bestätigt. Hiermit gibt kei-

ner der drei untersuchten Parameter Kreatinin, BUN und Harnsäure einen Hinweis auf eine ernsthafte Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Kreatinin ist als endogene Clearance-substanz geeignet. Erst bei Plasmakonzentrationen von über 2 mg % tritt eine Sekretion meßbar in Erscheinung und die Kreatininclearance übertrifft die GFR.

Die GFR weist zirkadiane Schwankungen mit einem Minimum in den Frühstunden und einem Maximum nachmittags mit einem allmählichen nächtlichen Abfall auf (BROD 1974). Die endogene Kreatininclearance wurde berechnet nach der Gleichung: U x $\dot{V}$/P (Konzentration der Substanz im Urin x Urinmenge pro Minute/Konzentration der Substanz im Plasma). Der so erhaltene Wert wurde auf das Körpergewicht bezogen.

E.MILLING und B.ADERHOLD berichten aus ihren Versuchen über eine Steigerung der endogenen Kreatininclearance nach Infusion einer einfachen Hb-Lösung. Diese Beobachtung läßt sich in unseren Versuchen nur in CL3 der Bel 1 wiederholen, sonst bleibt aber die Kreatininclearance bemerkenswert konstant. Aus der Entwicklung der Kreatininclearance läßt sich keine funktionelle Nierenschädigung konstatieren, die Funktion der Glomeruli bleibt unberührt.

Die ^{99m}Tc-DTPA-Clearance, mit der ebenfalls die GFR erfaßt wird, gibt auch keinen Hinweis auf eine Minderung der Nierenfunktion. Man muß dieser Clearancemethode skeptisch gegenüberstehen, da zwischen der Isotopenclearance und der Kreatininclearance eine Diskrepanz von 200 % auftritt. Die ^{99m}Tc-DTPA-Clearance ist während der gesamten Versuchsdauer bei kollektiver Betrachtungsweise höher als die Kreatininclearance. Intraindividuell treten in derselben Clearanceperiode noch höhere und inkonstantere Differenzen zwischen beiden Methoden auf.

Die ^{131}J-Hippuran-Clearance gibt keinen Hinweis auf Durchblutungsstörungen der Niere.

Auch B.ADERHOLD 1976 führte Isotopenclearances mit ^{51}Cr-EDTA zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate und ^{125}O-J-Hippuran zur Bestimmung des renalen Plasmaflusses durch. In den ersten Clearanceperioden beobachtete sie ein paralleles Verhalten der ^{51}Cr-EDTA-Clearance und der Kreatininclearance. Nur in der letzten Clearanceperiode zeigte sich ein gegensätzlicher Verlauf. Die in der jetzigen Versuchsreihe gemachten Beobachtungen zeigen ein durchweg paralleles Verhalten der beiden Clearances. Auch bei B.ADERHOLD differieren die Mittelwerte der ^{51}Cr-EDTA-Clearance von der Kreatininclearance in den einzelnen Gruppen in identischer Clearanceperiode teilweise um mehr als 100 %.

Ihre bei der ^{125}O-J-Hippuran-Clearance gemachten Beobachtungen an den mit 3 g Hb/kg KG belasteten Tieren stimmen mit unseren überein.

Die Untersuchungsergebnisse von Tier 341 zeigen eine erhebliche Einschränkung der Nierenleistungsfähigkeit an. Schon der Anstieg von Kreatinin, Harnsäure und BUN deuten eine Funktionseinschränkung an, die durch den starken Abfall der Kreatininclearance noch mehr untermauert wird. Weitere Hinweise in Richtung Nierenversagen sind die mangelhafte Konzentrationsleistung und der exzessive Anstieg der Urinausscheidung in Cl4, der als Beginn einer polyurischen Phase interpretierbar ist.

Auch das Tier 369 ist zumindest nicht über den Verdacht auf eine Nierenfunktionseinschränkung erhaben. Auf eine stärkere Nierenfunktionseinschränkung weisen der Abfall der Kreatininclearance, der ^{99m}Tc-DTPA-Clearance und der ^{131}J-Hippuran-Clearance, sowie der Anstieg von BUN im Serum hin.

Leberfunktion

Die γ - G T - Aktivität im Serum wurde in der Ausgangsclearanceperiode und am 3. Tag nach der Belastung in Cl4 bestimmt. In Ausnahmefällen war es auch möglich, am Tag der ersten Nierenexstirpation Blutproben zu gewinnen. Die Verfärbung des Serums durch das infundierte Hämoglobin ist bei den mit 3 g/kg KG belasteten Tieren am 3. Tag meist noch so hoch gewesen, daß das photometrische Meßverfahren nicht arbeitete. Unter Zugrundelegung der menschlichen Normbereiche erwiesen sich alle Tiere, bis auf Tier 352 mit leicht erhöhtem Wert, als lebergesund. Bei den vier Tieren, von denen zu einem späteren Zeitpunkt eine Probe zur Aktivitätsmessung entnommen wurde, verschlechterten sich die Werte nicht im Sinne einer Leberschädigung. Bei den Tieren der Bel 2, die nur mit 2 g/kg KG belastet worden waren, nahm man die Proben zu denselben Zeiten wie bei Bel 1. Hier hatte sich das Serum am 3. Tag schon soweit geklärt, daß das photometrische Meßverfahren funktionierte. Es ergab sich nur in einem Fall eine pathologische Erhöhung der γ-GT.Dieser Befund fand auch in der Leberhistologie seine Bestätigung, denn das Tier mit der Nummer 369 wies eine Cholestase und herdförmige Leberzellnekrosen auf.

Die Ermittlung der Halbwertszeiten der i.v. G a l a k t o s e belastung erfolgte graphisch auf halblogarithmischem Papier und weist somit eine subjektive Komponente auf. Mit dieser subjektiven Schwankungsbreite ist die beobachtete Abnahme der Halbwertszeiten um bis zu 50 % nicht erklärbar. Diese Reduzierung kann deshalb nur in einer verstärkten Elimination aus der Blutbahn durch renale Exkretion, Diffusion oder hepatische metabolische Sequestration begründet sein. Da eine so starke Enzyminduktion innerhalb solch kurzer Zeit in der Literatur nicht beschrieben wurde und auch keine Gründe für eine verstärkte Plasmaclearance per Diffusion ins Gewebe ersichtlich sind, kommt nur noch eine Änderung der renalen Exkretion in Betracht. Galaktose wird

wie auch andere Hexosen in der Rattenniere in einem sekundär aktiven Transport im proximalen Tubulus des Nephrons resorbiert (ULLRICH 1975). Wird nun die maximale Transportkapazität für Galaktose durch eine Schädigung der Tubuluszellen eingeschränkt, so führt dies zu einer vermehrten renalen Clearance und somit zu einer Verkürzung der Halbwertszeit im Plasma. Variierend wirken selbstverständlich noch Veränderungen im glomerulären Bereich, wobei solche, die zu erhöhter Permeabilität führen, von geringerer Wichtigkeit sind, da die renale Ausscheidungsschwelle ohnehin unbedeutend ist (TYGSTRUP 1961), als solche, welche die Durchlässigkeit der Glomeruli verringern und so die renale Galaktoseelimination diminuieren.

Ganz abgesehen von der Genese der festgestellten bedeutenden Beschleunigung der Elimination, hat diese Tatsache natürlich Bedeutung für die Eliminationshalbwertszeiten der übrigen Tiere, denn diese werden offensichtlich in nachträglich nicht vollziehbarer Weise beschleunigt. So kommt es, daß selbst eine Konstanz der Werte und erst recht schon ein minimaler Anstieg auf eine funktionelle Leberschädigung hinweisen kann. Unter dieser Voraussetzung besteht bei drei Tieren der Verdacht auf eine Einschränkung der metabolischen Sequestration. Bei dem Tier mit der größten Verlängerung der HWZ treten auch histologisch die am stärksten ausgeprägten Leberzellnekrosen auf (Minipig 352). Bei der graphischen Auswertung war bei einigen Eliminationskurven die HWZ, die anhand der ersten Meßwerte erhalten wurde, geringer als die aus den letzten Meßwerten einer Belastung ermittelte. Als Grund ist eine noch im Gang befindliche Gewebeclearance durch gewebewärts gerichtete Diffusion zu vermuten. EGGSTEIN et al. 1969 beschrieben eine ähnliche Entdeckung nach intravenöser Glukosebelastung und diskutierten eine zu gering bemessene Diffusionszeit, so daß auch bei ihren Messungen noch eine Diffusion ins Gewebe fortdauerte und die Halbwertszeit beeinflußte.

NIERENHISTOLOGIE

Methodik

Nach Freipräparation und Dekapsulierung wurde der Nierenstiel mit einer gebogenen Klemme abgeklemmt, danach unter größter Eile der Stiel durchgetrennt und rasch die Probeexzision der Niere entnommen. Wir schnitten aus dem Organ eine keilförmige Probe in radiärer Schnittführung vom konvexen Rand zum Nierenbecken zu heraus. Der Ort der Probeexzision befand sich in der Mitte zwischen den Nierenpolen; an der Basis besaß der Keil eine Breite von ca. 2 cm und verjüngte sich bis auf 1 cm an der nierenbeckenwärts gelegenen Spitze. Die Gewebeprobe wurde anschließend in auf physiologischen pH gepufferter 10 % Formalinlösung fixiert, wobei die Volumina von Probe und Formalinlösung ein Verhältnis von 1:10 nicht unterschritten.

Zur mikroskopischen Untersuchung, die im Pathologischen Institut der Universität Frankfurt von Dr. SCHNEIDER durchgeführt wurde , bettete man das Material in Paraffin ein und färbte alle Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin. Zur Darstellung der hyalinen Thromben wurde die PAS-Reaktion herangezogen. Der Hämosiderinnachweise erfolgte mit der Berliner-Blau-Reaktion, der Hämoglobinnachweis mit der Färbung nach Okajima.

Ergebnisse

H y a l i n e (k a p i l l a r e) T h r o m b e n bestehen aus kompaktem Fibrin oder aneinandergepreßten Thrombozyten, denen etwas Fibrin beigemengt sein kann. Diese Thromben wandeln sich allmählich in hyaline, homogene Massen um, welche Kapillaren, mitunter auch Arteriolen und Venolen ausfüllen. Besonders nach Schock, Shwartzman-Phänomen, Diphtherie, Scharlach und Einwirkung von Schlangengiften ist mit ihrem Auftreten zu rechnen.

Hyaline Thromben sind ein während Bel 1 und 2 regelmäßig erhobener Befund mit individuell wechselndem Schweregrad. Wie man anhand des zweiten, später entnommenen Organes ersieht, verschwinden sie bzw. reduziert sich ihre Zahl im Laufe der Zeit. Über eine bevorzugte Lokalisation der Thromben machte man keine Angaben.

Bei drei Tieren aus der Belastungsserie 1 wurden wegen makroskopisch erkennbarer Parietalthromben des Herzens Exzisionen entnommen. Bei Tier 341 fanden sich am Myokard keine Besonderheiten, bei Tier 347 hyaline Thromben der Kapillaren im Myokard mit Herzmuskelnekrosen, dies wiederholte sich bei Tier 354, das vermutlich an einer Sepsis verstarb.

G l o m e r u l ä r e S c h ä d e n sind bei neun von siebzehn beurteilten Tieren gefunden worden, die in drei Fällen jedoch nur leichter Art sind. Über das Wesen der glomerulären Schädigung kann anhand der Schnitte keine näheren Angaben gemacht werden. Es wären dazu Spezialuntersuchungen an kunststoffeingebetteten Schnitten nötig gewesen, die im Nachhinein nicht mehr möglich sind.

Bei einigen Tieren fallen Besonderheiten auf: In Schnitten aus der Bel 2 verschwinden die glomerulären Veränderungen bei den Tieren 366/367 bis zur zweiten späteren Probeexzision, nachdem sie in der vorangehenden in leichter bzw. mittelschwerer Form vorhanden waren. Unverändert bleibt das Bild bei den Tieren 341 und 347, obwohl fünf bzw. elf Tage zwischen der Organentnahme liegen.

Was sich bei Tier 343 und 365 schon in leichter Form andeutet, entdeckt man bei Tier 354 massiv: hier verschlechtert sich das histologische Bild nach dem 4. Tag drastisch. Das Tier 368 (14. Tag) zeigt in den Nierentubuli frische Erythrozyten, ein Befund, der auf eine Erythrozyturie hinweist, wahrscheinlich auch glomerulärer Genese.

Unter dem Begriff " i n t e r s t i t i e l l e E n t - z ü n d u n g " sind Veränderungen zusammengefaßt, die nach einem Schock recht regelmäßig an Nieren zu beobachten sind. Es handelt sich dabei um mäßig stark ausgeprägte interstitielle Infiltrate aus Lymphozyten und Plasmazellen, die vorwiegend im Bereich der Rinden-Mark-Grenze der Nieren beobachtet werden.

In Bel 1 sind Veränderungen in der beschriebenen Weise in leichter Form erst nach dem 4. Tag nachweisbar, mit Ausnahme der Tiere 345, 348 und 351, bei denen sie bereits am 4. Tag nachweisbar sind.

Unter Bel 2 treten sie bei drei Tieren schon am 4. Tag auf, bilden sich aber wieder zurück.

Eine S i d e r o s e der Tubuluszellen ist nur geringgradig oder gar nicht ausgebildet und hat die Tendenz, sich im Laufe der Zeit zu vermindern.

Das G e w i c h t der später herausgenommenen Nieren war bei allen Tieren der Bel 2 höher als das der zuerst herausgenommenen.

Im Sinne einer Synopsis wurden den morphologischen Befunden chemische Parameter und Funktionsuntersuchungen zur Seite gestellt. Hierzu wurden benutzt: K^+-Konzentration im Serum, Kreatinin im Serum, pH des Urins; Quotient von Osmolarität im Urin zu Osmolarität im Serum, die Kreatininclearance und die Isotopenclearances. Abweichungen, die irgendwann im Laufe der vier Clearanceperioden auftreten und auf die Nierenschädigung eines Einzeltieres hindeuten, werden in der Tabelle 26 mit 'NS' festgehalten.

Als Zeichen für einen Nierenschaden wurde gewertet:

- K^+ im Serum: Verlassen des Normbereiches von 3,6-5,2mmol/l

- Kreatinin im Serum: Überschreiten der oberen Normgrenze von 132,6 µmol/l
- Osmolarität Urin: Osmolarität Serum: Erreichen oder Unterschreiten des Quotienten 1.
- pH: Verlassen des Normbereiches pH 4,8 - 7,5
- Clearanceuntersuchungen: Unterschreiten von 50 % des Ausgangswertes

Die angegebenen Bereiche entsprechen den Normen eines menschlichen Kollektives und wurden dem Lehrbuch für Klinische Chemie und Mikroskopie von RICK, 4. Auflage entnommen.

Aus den Arbeiten von R.OCHS 1976, BURCK et al. 1972, BURCK et al. 1975 wird deutlich, daß gravierende Veränderungen der Nierenfunktion im Verlauf von drei Beobachtungstagen nach Infusion schon manifest sind und durch die aufgestellten Kriterien erfaßt werden.

Diskussion

Die mit akutem Nierenversagen einhergehenden ischämischen bzw. hypoxämisch-anoxischen Tubulopathien sind im Biopsiematerial durch eine deutliche Schwellung der Harnkanälchenepithelien infolge Flüssigkeitsaufnahme gekennzeichnet. In unterschiedlicher Häufigkeit findet man Einzelnekrosen und Tubulusepithelregenerate (BOHLE 1975). Solche Befunde wurden nicht mitgeteilt, dies steht auch im Einklang mit Voruntersuchungen an Ratten. Nach Verwendung von polymerisierter Hb-Lösung (Mg 120 000) beobachtete man keine wesentlichen Zellschäden, Nekrosen oder Mitosen an Rattennieren (SCHNEIDER et al. 1976). Neu war dabei und bei Gabe von einfacher Hb-Lösung bisher nicht beobachtet, das Auftreten von elektronendichten Tropfen in den Epizyten der Glomerula. Daß die Glomerula alteriert werden, wobei allerdings Unterschiede in der individuellen Empflindlichkeit zu bestehen

scheinen, ist auch nach den Untersuchungen an Schweinen deutlich geworden. Die Mechanismen, die zu diesen Erscheinungen führen, sind unbekannt, daß immunologische Vorgänge im Sinne einer perimembranösen Glomerulonephritis eine Rolle spielen, läßt besonders die retardierte Entwicklung der glomerulären Schäden bei Tier 354 vermuten. Gleiches läßt sich auch von einem Tier aus der Schockserie (Tier 358) berichten (Diss. U.BISSINGER). Hinweise auf morphologische Veränderungen an den Glomerula nach Infusion einfacher Hblösungen oder Hämolysaten liegen nur von W.AMBERSON et al. 1934 vor, der granulierte Präzipitate in den Glomerulumkapillaren entdeckte und von MAßHOFF 1949, der nach intraperitonealer Applikation eines Hämolysates bei Mäusen eine Schädigung im Sinne einer Glomerulonephrose von FAHR nachwies.

Das größere Gewicht der zuletzt herausgenommenen Nieren ist als Folge einer kompensatorischen Hypertrophie zu sehen.

JAENIKE und SCHNEEBERGER 1966 entdeckten in ihren Versuchen an dehydrierten Ratten mit stromafreier, nichtpolymerisierter Hb-Lösung intravaskuläre, hämoglobinhaltige Aggregate, die gehäuft in den Vasa recta der äußeren Markzone der Nieren auftraten. Wohingegen LALICH, der 1947 die Nieren dehydrierter Kaninchen nach Hb-Infusion untersuchte, ZOLLINGER 1951 und BIRNDORF et al. 1970, die ihre Untersuchungen ebenfalls an dehydrierten Tieren durchführten, keine Thrombenbildung bemerkten.Der Befund hyaline Kapillarthromben in geringer bis hoher Zahl ist in unseren Schnitten die Regel. Interessanterweise ist dieser Befund bei Tieren, die einem hämorrhagischen Schock ausgesetzt waren, in geringerem Maße ausgeprägt (Diss. U.BISSINGER), so daß Erklärungsversuchen, die auf eine Nierenischämie oder Hypoxie als Ursache für die hyalinen Thromben hinauslaufen, hiermit die Spitze genommen zu sein scheint.

Als Beleg, daß die auslösende Ursache für die Thromben nicht

isoliert in den Nieren sondern generalisiert wirksam ist, läßt sich , obwohl es sich nicht um repräsentative Stichproben, sondern um Zufallsbefunde handelt, die bei einigen Tieren vorliegende Thrombosierung von Myokardkapillaren anführen. Auch in Präparaten der Leber, zu denselben Zeiten wie die Nieren-PE's exzidiert, sind hyaline Thromben ausgebildet (s. Tab. 27). Ihre Zahl ist jedoch in der Leber geringer und sie fehlen in Bel 2 ganz, so daß die Niere zur Ausbildung der hyalinen Thromben im Vergleich zur Leber besonders prädisponiert erscheint.

Versucht man eine Dosisabhängigkeit herauszuarbeiten, so kann man wohl herauslesen, daß die Gefäßverschlüsse in Leber und Niere insgesamt bei den Tieren, die mit weniger als 3 g/kg KG belastet worden sind, den Tieren der Belastungsserie 2 und die Tiere der Schockserie geringer ausgeprägt sind als bei den mit 3 g/kg KG belasteten Schweinen der Belastungsserie 1. Zieht man vergleichend die Ergebnisse von SCHNEIDER et al. 1976 heran, die keine hyaline Thromben in den Rattennieren nach Infusion von ebenfalls ca. 3 g/kg KG polymerisierter Hb-Lösung beschrieben, so gerät die Dosisbeziehung ins wanken, wenn man nicht zu ihrer Rettung tierspeziesabhängige Empfindlichkeit anführen möchte. Dieser Vergleich macht aber auf einen weiteren, bis jetzt unberücksichtigt gelassenen Faktor aufmerksam, der die Unterschiede in der Ausbildung hyaliner Kapillarthromben erklären kann. In den Versuchen von SCHNEIDER et al. 1976 wird die Hämoglobinlösung innerhalb von drei Stunden über die Vena jugularis infundiert, in den jetzigen Versuchen wurde hierfür maximal eine Stunde verwandt. Man erhält so eine höhere Plasmakonzentration des polymerisierten Hämoglobins und auch eine stärkere Hämodilution. Unter dem Gesichtspunkt des so erreichten höheren Plasmaspiegels kann man nun die Theorie der anoxischen Kapillarwandschädigung in die Diskussion einbringen, denn eine nicht ausreichend in vivo zum O_2-Transport befähigte Hb/Hb-PP-

Lösung kann über eine Hämodilution zu anoxischer Kapillarwandschädigung mit konsekutiver Thrombosierung führen.

Die interstitiellen Infiltrate im Bereich der Rinden-Mark-Grenze, sind als Folge einer Kapillarobturation mit nachfolgender anoxischer Gewebeschädigung interpretierbar. Eine Nichtparallelität des Grades der Thrombosierung der Gefäße und des der interstitiellen Entzündung kann auf eine nichtausreichende Manifestationszeit der entzündlichen Veränderung, wie bei den Tieren 341, 342, 345, 347, 353 und 365, bzw. eine schnellere Rekanalisierung der Kapillaren im Vergleich zur längerandauernden Rückbildung der Infiltrate zurückgeführt werden, wie es bei den Tieren 341, 347, 351 und 354 zu beobachten ist. Nicht in dieses Bild paßt das Fehlen anoxischer Schäden an den Tubuli, vorausgesetzt, daß die Tubulusschädigung und die Infiltration im Interstitium durch ähnliche Schweregrade an Anoxie ausgelöst werden.

Die Siderose der Tubuluszellen ist Folge des Abbaus von Hämoglobin und führt zu keiner meßbaren Beeinträchtigung der Funktion der Epithelien (BOHLE 1975). Das Hämoglobinmolekül wird glomerulär filtriert (BLÖHMER et al. 1971) und hauptsächlich von den Tubuluszellen des proxmialen Tubulus absorbiert. Lichtmikroskopische, elektronenmikroskopische, histochemische und mit nuklearmedizinischen Methoden gewonnene Ergebnisse über die Absorption, den Transport und den Abbau des Hämoglobinmoleküls liegen vor (ZINGG et al. 1951; ERICSSON 1965; NEUSTEIN et al. 1966; NEUSTEIN 1967; SCHUBERT et al. 1976). Die Weise der glomerulären Filtration, der Kinetik des Globinabbaus, des Porphyringerüstabbaues und den Verbleib des Häm-Eisens untersuchten BUNN et al 1969 ab. Wie bei SCHNEIDER et al. 1976 entwickelte sich auch bei unseren Versuchstieren im Vergleich zu den Ergebnissen nach Infusion einfacher Hb-Lösung nur eine geringe rückbildungsfähige Siderose.

Der Versuch, eine Beziehung zwischen den strukturellen Veränderungen und der Funktion herzustellen, ist nur in einem Fall bei Tier 341 geglückt. Den Wert des Ansatzes einschränkend muß man zugestehen, daß die Tubulushistologie, die wesentliches morphologisches Element der Kalium-Homoiostase und des Konzentrationsprozesses ist, nicht genügend berücksichtigt werden konnte, und insofern eine Korrelation mit Osmolarität und Kaliumspiegel nicht möglich war. Wohl ist aber die Korrelation zwischen glomerulären Schäden und Kreatininspiegel, Kreatininclearance, Tc-DTPA-Clearance und die Korrelation zwischen Gefäßthrombosierung bis zum 4. Tag und ^{131}J-Hippuran-Clearance berechtigt. Daß dieses Unterfangen nur eine alte Erkenntnis neu bestätigen durfte, illustriert ein Satz aus LETTERERs Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, herausgegeben 1959:

"Daher gestattet die Quantität des anatomischen Befundes einer Strukturstörung allein keinen Schluß auf eine ebenso große funktionelle und umgekehrt."

Z u s a m m e n f a s s e n d läßt sich festhalten:

In Nierenprobeexzisionen, die zwei bis achtzehn Tage nach der Hb/Hb-PP-Infusion entnommen wurden, ließen sich als wesentliche morphologische Charakteristika hyaline Kapillarthromben, glomeruläre Schäden und eine leichte Siderose von Tubuluszellen nachweisen. Eine genaue Differenzierung der glomerulären Schäden war nicht möglich. Die hyalinen Kapillarthromben und die Siderose zeigten im Laufe der Zeit eine Rückbildungstendenz. Gründe für das Auftreten dieser morphologischen Veränderungen werden diskutiert.

LEBERHISTOLOGIE

Bei früheren Untersuchungen mit Hämoglobinlösungen ist die Leberfunktion und -histologie etwas stiefmütterlich behandelt worden, denn im Vordergrund des Interesses standen die Auswirkungen auf die Niere. Trotzdem liegen einige Mitteilungen vor. AMBERSON et al. 1934 beschreibt die Phagozytose von Hb durch die Lebersternzellen und die Lagerung in den Leberzellen, im Jahr 1949 führte er bei drei Patienten nach Infusion einer Hämoglobinlösung Leberfunktionsproben durch. HUEPER 1944 fand in seinen histologischen Präparaten Sternzellen, die pigmentbeladen waren. Die Leberpräparate von RELIHAN et al. 1972 wiesen eine normale Histologie auf. BURCK et al. 1975 erzeugten durch Infusion von 1,8 g stromafreier Hb-Lösung in 50 % der Fälle die morphologischen Zeichen der Schockleber. FÖRSTER und HOOS 1974 beschrieben die Einlagerung von Hämoglobin in die Leberzellen.

Mit der Absicht, in Zukunft polymerisierte Hb-Lösung klinisch einsetzen zu wollen, die eine höhere intravasale Verweildauer und ein höheres Molekulargewicht haben, trat zwingend die Frage nach Auswirkungen dieser Lösung bezüglich der Leber auf. In diesem Organ ist ein wesentlicher Teil des fixierten retikuloendothelialen Systems lokalisiert. Aufgabe des retikuloendothelialen Systems ist es u. a., aus dem Blut Makromoleküle durch Phagozytose zu entfernen.

Im Hinblick auf das Problemorgan Leber führten SCHNEIDER et al. 1976 vergleichende Untersuchungen zwischen einfacher und polymerisierter Lösung durch. Es ergab sich eine geringe Leberzellschädigung und ein überwiegender Abbau im RHS mit folgender Sternzellensiderose.

Methodik

Die Leberbiopsien wurden zu denselben Zeiten wie die Nie-

renprobeexzisionen als keilförmiges Stück vom unteren Leberrand her genommen. Die Fixierung und Färbung erfolgte wie bereits im Kapitel über die Nierenmorphologie dargelegt. Die Gewebenschnitte wurden von Dr. SCHNEIDER, Pathologisches Institut der Universität Frankfurt, beurteilt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung differieren beträchtlich zwischen beiden Belastungsserien. Die Schädigungen, die in Bel 1 auftreten, sind schwerer und sollen zunächst beschrieben werden.

H y a l i n e T h r o m b e n boten sich in den Schnitten von acht der dreizehn Minipigs in leichter bis schwerer Form.

G r u p p e n z e l l n e k r o s e n traten in neun von dreizehn Fällen in allen Schweregraden auf.

Das Bild einer C h o l e s t a s e ergab sich in acht Fällen, wobei die Ergebnisse aus späterliegenden Schnitten auf eine gute Rückbildungstendenz hindeuten. Dies ist aus den Verläufen bei den Minipigs 347, 350 und 351 ersichtlich. Einen Hinweis ist das Differieren des Schweregrades von Cholestase und Gruppenzellnekrosen bei den Tieren 344, 345, 347, 349, 350, 351 und 352 wert. Die Leberschnitte von 347, 349, 350 und 351 zeigen eine hochgradige Cholestase bei Fehlen bzw. geringgradiger Ausbildung von Leberzellnekrosen, in der Literatur unter dem Namen cholestatische Hepatose bekannt (KETTLER 1976).

Eine L e b e r z e l l v e r f e t t u n g findet man nur in vier Fällen.

Eine S i d e r o s e ist die Regel, sie tritt nur bei einem Tier mit der Nummer 342 nicht auf, das allerdings

auch schon am zweiten Tag nach Versuchsbeginn verstarb. Der Schweregrad der Siderose verschlechtert sich bei Tier 341 im Laufe der Beobachtungszeit, verbessert sich bei zwei Tieren und bleibt sonst konstant.

Eine extramedulläre Hämopoese bildet sich erst nach dem vierten Beobachtungstag aus.

In der Belastungsserie 2 wird die Leberhistologie nur unwesentlich durch die infundierte Hb-Lösung berührt. Hyaline Thromben, Gruppenzellnekrosen und Cholestase fehlen ganz; an einer Leberzellverfettung leiden nur zwei Tiere am vierten Beobachtungstag in leichter Form. Eine sich ausbildende Siderose ist nur leicht und zeigt in allen Fällen Rückbildung. Über die extramedulläre Hämopoese gilt mit Ausnahme von Tier 368, bei dem sie schon am vierten Tag auftritt, das schon unter Bel 1 Gesagte. Von den bis jetzt dargelegten Ergebnissen weicht das Tier 369 ab, bei dem sich eine Cholestase mit Leberzellnekrosen ausbildete.

Diskussion

Die Diskussion, wie es zu der Ausbildung der hyalinen Kapillarthromben im besonders starken Maße bei den Tieren der Belastungsserie 1 kommt, ist schon im Kapitel Nierenhistologie geführt worden und soll an dieser Stelle nicht wiederholt werden. Bei den einem hämorrhagischen Schock und den einer geringeren Belastung mit der Hb/Hb-PP-Lösung ausgesetzten Versuchstieren fehlt dieser Befund in der Leber völlig.

Die aufgetretenen Gruppenzellnekrosen sind Folge anoxischer bzw. toxischer Schädigung der Parenchymzellen. Da nach SCHNEIDER et al. 1976 bei der Infusion polymerisierter Hämoglobinlösung ein leichter Leberzellschaden nachweisbar ist, wobei sich Hämoglobin in den Leberzellen nicht nachweisen ließ, machen auch die Ergebnisse der jetzigen Unter-

suchungen eine Läsion des Leberparenchyms wahrscheinlich. Es ist nicht möglich, einfach zwischen einer direkten toxischen Schädigung durch die Lösung oder einer indirekten über eine Anoxie aufgrund der Kapillarthromben oder ungenügender O_2-Abgabefähigkeit zu differenzieren. Das Auftreten von Gruppenzellnekrosen ohne hyaline Thromben wie es bei Tier 341 und 346 bereits am 4. Tag vorkommt, lenkt den Verdacht auf die Hämoglobinlösung per se, zumindest als mitschädigenden Faktor.

Eine Cholestase beruht letztlich auf einer Schädigung des gallesezernierenden Apparates der Leberzelle. Eine solche kann entweder sekundär durch einen verhinderten Galleabfluß bei mechanischem Hindernis im Hauptgallengang ausgelöst werden oder durch eine primäre toxische Schädigung der gallesezernierenden Organellen der Leberzelle (SCHMID 1976). Beide Formen lassen sich mitunter weder klinisch noch morphologisch unterscheiden (GEDIGK, BECHTELSHEIMER 1975). Da nicht anzunehmen ist, daß bei den Versuchstieren sich in solch hoher Häufigkeit ein mechanischer Verschluß, der sich dann auch wieder spontan zurückbilden kann, auftritt, bleibt nur noch eine primäre Schädigung der Leberzelle als Ursache der Cholestase zu diskutieren. Die Hypothese, daß die Parenchymzellen durch die Hämoglobinlösung sowohl morphologisch als auch in ihrer Funktion gestört werden, gewinnt nach den bisherigen Erörterungen und dem Auftreten der Cholestase noch mehr an Gewicht. Nicht unerwähnt soll bleiben, daß eine Cholestase auch durch eine Pneumonie verursacht sein kann (SCHMID 1976). Dies schwächt die Hypothese wieder etwas ab.

Der Leberzellverfettung liegt eine Gleichgewichtsstörung im Fettstoffwechsel zugrunde. Als Ursachen sind u.a. hypoxische Schäden, chronische Infekte sowie Intoxikationen anzusehen. Da in der Belastungsserie 1 ein chronischer Infekt in Form der Bronchitis und Bronchopneumonie vorlag, ist die Diskussion dieses Punktes nicht besonders ergiebig, um die

Frage der Auswirkung der Hb/Hb-PP-Lösung zu klären.

Das Auftreten der Siderose ist von den Abbauwegen des Hämoglobinmoleküles her verständlich.

AMBERSON et al. 1949 stimulierten durch i.v. injiziertes Hämoglobin die Hämopoese bei Menschen. Eine solche Wirkung auf die extramedulläre Hämopoese beim Schwein ist nicht auszuschließen. Diese extramedulläre Hämopoese kann jedoch auch auf einen hypoxischen Reiz zurückgeführt werden. Wie in der Leber ist das Bild der extramedullären Hämopoese auch in der Milz zu finden.

Z u s a m m e n f a s s e n d kann man feststellen, daß in den Leberpräparaten der mit 3 g/kg KG behandelten Tiere gehäuft hyaline Thromben, Gruppenzellnekrosen und Cholestase auftraten. Diese Befunde fehlten bei den mit geringeren Mengen Hämoglobin belasteten Tieren der Belastungsserie 2. Bei den Schweinen beider Belastungsserien entwickelte sich eine extramedulläre Hämopoese in Leber und Milz.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Beeinflussung der Funktion und Morphologie von Niere und Leber durch stromafreie polymerisierte Hämoglobinlösung Hb/Hb-PP wurde an neunzehn Göttinger Zwergschweinen untersucht.

Durch das Verhalten der Serumparameter Na^+, K^+, Osmolarität, Kreatinin, BUN und Harnsäure kann man eine ausgeprägtere funktionelle Nierenschädigung nach Infusion der stromafreien Hb/Hb-PP-Lösung ausschließen. Auch die Diurese, die K^+- und Na^+-Ausscheidung im Urin sowie die Urinosmolarität geben keinen Hinweis auf eine Niereninsuffizienz. Mit dieser Feststellung stehen auch die Kreatinin-, ^{99m}Tc-DTPA-, ^{131}J-Hippuran-, osmolare und freie Wasserclearance im Einklang.

Einer gesonderten Betrachtung wurde die Änderung dieser Parameter bei zwei der neunzehn verwendeten Göttinger Zwergschweine unterworfen. Bei ihnen entwickelt sich eine deutliche Einschränkung der Nierenfunktion.

Die Ergebnisse der morphologischen Nierenuntersuchung deuten eine Nierenschädigung an. Als wesentliche morphologische Charakteristika lassen sich hyaline Kapillarthromben, glomeruläre Veränderungen und eine leichte Siderose von Tubuluszellen feststellen.

Die Auswirkungen auf die Leberfunktion wurden anhand des Konzentrationsverlaufes der γ-GT und der Elimination von i.v. verabreichter Galaktose beurteilt. Schwerwiegende funktionelle Ausfälle haben sich nicht ergeben.

Die Leberhistologie macht Leberschäden deutlich. Es treten

hyaline Thromben, Gruppenzellnekrosen und Cholestase auf.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann eine nieren- und leberschädigende Wirkung der stromafreien polymerisierten Hämoglobinlösung nicht ausgeschlossen werden.

Anmerkung zu den Graphiken

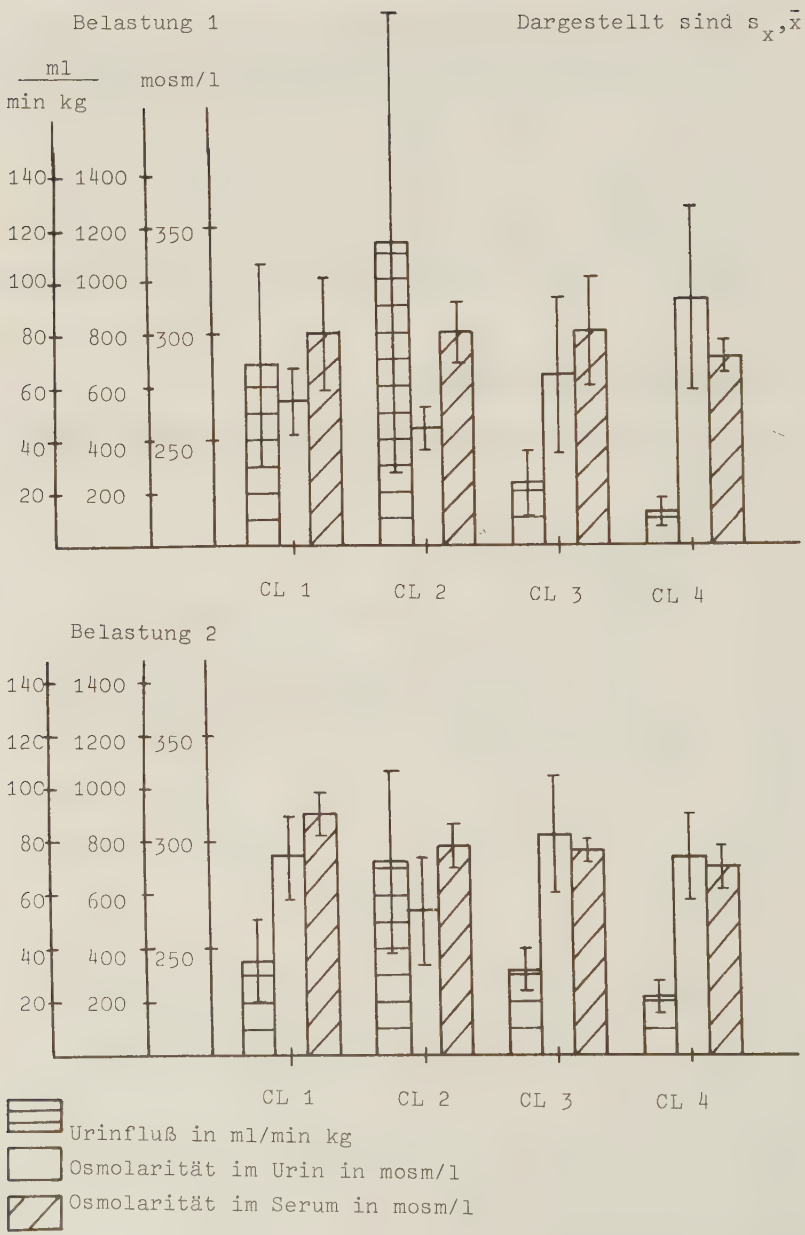
In den Graphiken wird der Verlauf der Mittelwerte einzelner Parameter während der verschiedenen Clearanceperioden dargestellt. Die Länge des senkrechten Striches symbolisiert die Standardabweichung des Mittelwertes der untersuchten Gruppe. Als Darstellungsform wurden Kurven- und Stabdiagramme gewählt. Die Stabdiagramme sind zu Dreiergruppen zusammengefaßt. Die Anordnung innerhalb einer Gruppe von links nach rechts entspricht der der Ordinaten.

Anmerkungen zu den Tabellen

Die in den Tabellen benutzten Abkürzungen haben folgende Bedeutung:

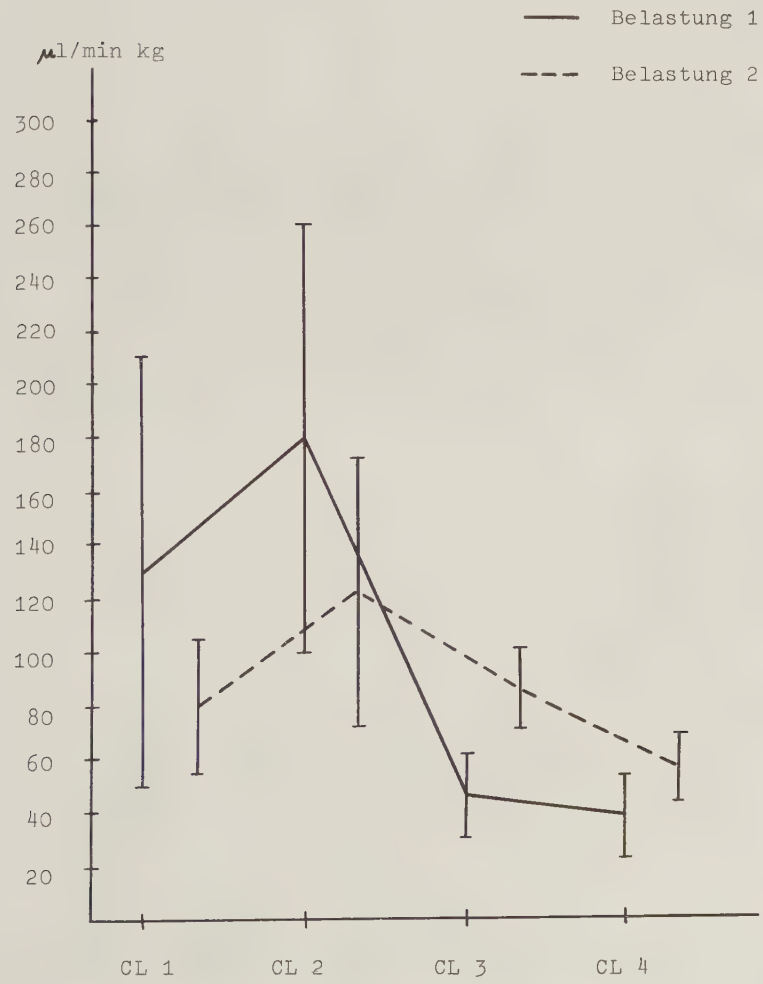
$\bar{X}$ ... Mittelwert
s_x ... Standardabweichung
t ... Prüfgröße
n ... Freiheitsgrade der t-Verteilung errechnet als $n = n_1 + n_2 - 2$, wobei n_1 gleich der Anzahl der Elemente des Grundkollektives und n_2 gleich der Anzahl der Elemente des Vergleichskollektives ist.
p ... Signifikanzniveau

Graphik 1:

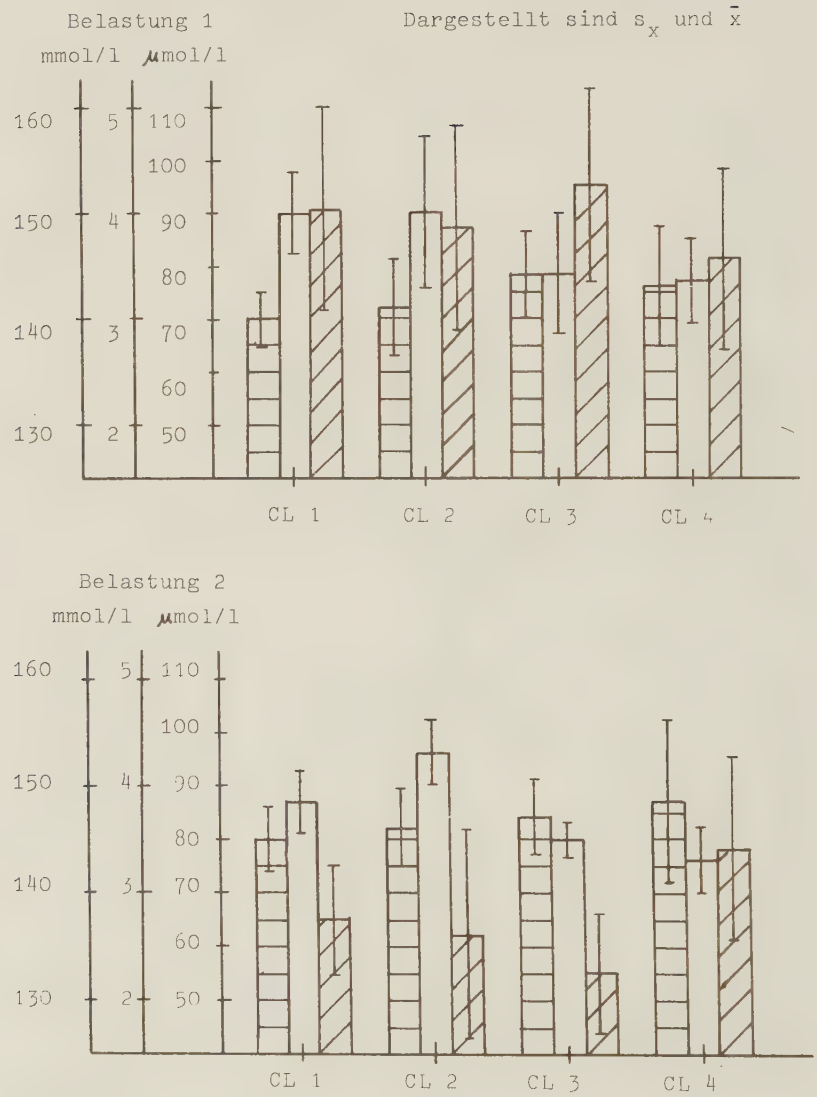

Belastung 1
Dargestellt sind $s_x, \bar{x}$
ml/min kg
mosm/l
140
120
100
80
60
40
20
1400
1200
1000
800
600
400
200
350
300
250
CL 1
CL 2
CL 3
CL 4
Belastung 2
Urinfluß in ml/min kg
Osmolarität im Urin in mosm/l
Osmolarität im Serum in mosm/l

Graphik 2: Osmolare Clearance in µl/min kg

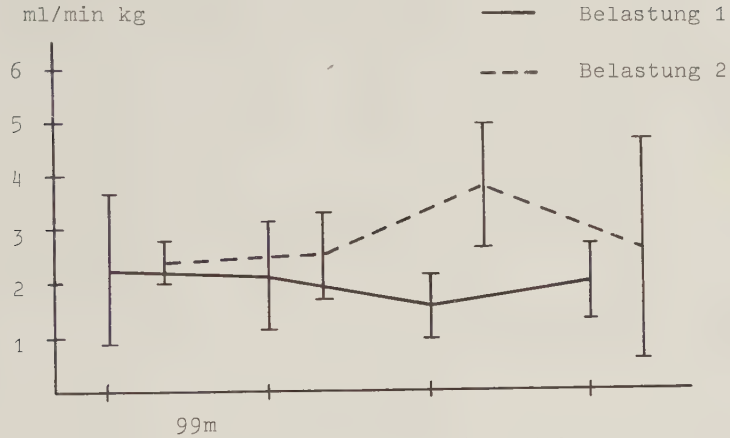
Dargestellt sind s_x und $\bar{x}$



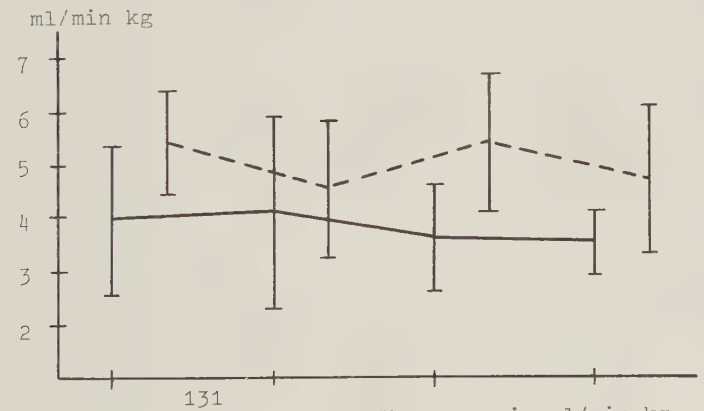
Graphik 3:


Belastung 1
Dargestellt sind s_x und $\bar{x}$
mmol/l µmol/l
160
150
140
130
5
4
3
2
110
100
90
80
70
60
50
CL 1
CL 2
CL 3
CL 4
Belastung 2
mmol/l µmol/l
160
150
140
130
5
4
3
2
110
100
90
80
70
60
50
CL 1
CL 2
CL 3
CL 4
Na^+-Spiegel im Serum in mmol/l
K^+-Spiegel im Serum in mmol/l
Kreatinin im Serum in µmol/l

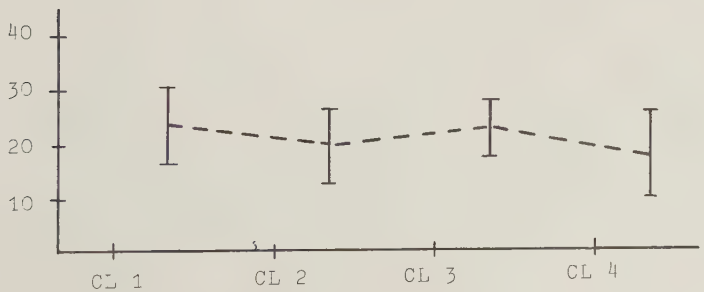
Graphik 4: Kreatininclearance in ml/min kg



Graphik 5: ^{99m}Tc-DTPA-Clearance in ml/min kg



Graphik 6: ^{131}J-Hippuran-Clearance in ml/min kg



Zusammensetzung der verwendeten Hb-Lösungen

Tabelle 1

Belastung 1

Charge	Gesamt-Hb g/l	Met-Hb rel %	Glukose g/l	Na mval/l	K mval/l	Ca mval/l	Mg mval/l	Cl mval/l	Bicarbonat mval/l	pH
771 114	57	15,0	20,0	147,0	4,6	3,0	2,0	113,0	25,0	7,5
771 121	59	15,0	20,0	140,0	4,7	3,0	2,0	110,0	25,0	7,5
771 124	64	13,0	20,0	136,0	4,5	3,3	2,0	110,0	25,0	7,5
771 202	56	13,0	21,0	148,0	4,7	3,1	2,0	117,0	30,0	7,5
780 110	68	13,0	21,0	146,0	4,7	2,8	2,0	124,0	30,0	7,5
780 117	67	16,0	21,0	145,0	5,2	3,1	2,0	113,0	30,0	7,5
771 208	56	15,0	21,0	146,0	4,7	2,9	2,0	112,0	30,0	7,5
$\bar{X}$	61	14,3	20,6	144,0	4,7	3,0	2,0	114,1	27,9	7,5

Tabelle 1
(Fortsetzung)

Belastung 2

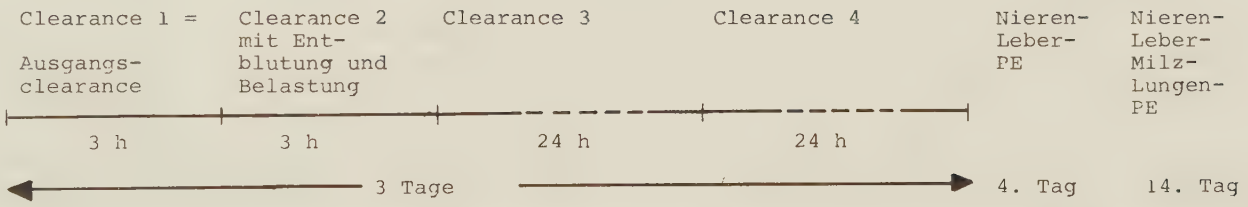
Charge	Gesamt-Hb g/l	Met-Hb rel %	Glukose g/l	Na mval/l	K mval/l	Ca mval/l	Mg mval/l	Cl mval/l	Bicarbonat mval/l	pH
780 310	63,0	12,0	21,0	143,0	4,7	3,2	2,0	111,0	30,0	7,5
780 206	62,5	-	20,6	143,0	4,4	3,1	-	115,0	-	-
280 209	63,9	-	21,1	143,0	4,4	3,2	-	113,0	-	-
$\bar{X}$	63,1	12,0	20,9	143,0	4,5	3,2	2,0	113,0	30,0	7,5

Abkürzungen: $\bar{X}$ ... Mittelwert
- ... keine Angaben vom Hersteller

Versuchsübersicht in graphischer Form

Tabelle 2

Belastung 1



Belastung 2

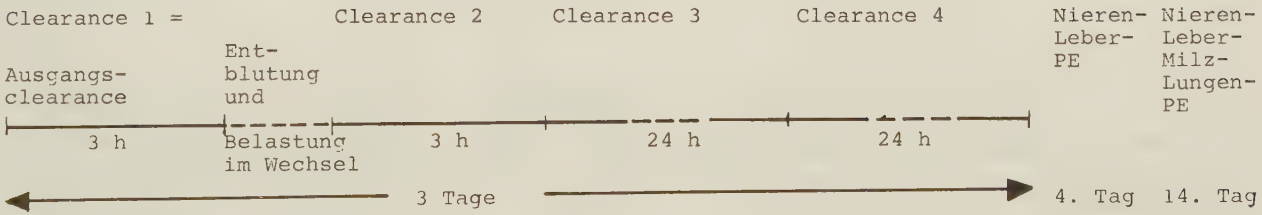


Tabelle 3

Versuchsübersicht Belastung 1

Tier	KG	BE	IV	Bel	Entbl.-D.	Hyp.-Vol.	Inf.	Clearanceperioden 1.	2.	3.	4.	99m-Tc-DTPA-Cl. 1.	2.	3.	4.	Galaktose-Belastung 1.	2.	3.	4.
341	22,0	20,9	54,5	3,27	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
342	24,0	20,8	50,0	3,00	6	5	50	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
343	22,0	22,7	54,5	3,27	5	1	28	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
344	27,0	14,8	44,4	2,66	5	4	23	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
345	24,0	14,6	50,0	3,00	7	6	36	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
346	21,0	22,9	57,1	3,40	5	13	52	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
347	24,0	24,6	50,0	3,00	11	16	22	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
348	31,0	19,4	48,4	2,90	5	12	23	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
349	24,0	14,6	50,0	3,00	20	3	52	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+
350	32,0	15,6	53,1	3,20	10	28	42	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+
351	32,0	15,6	46,9	2,80	10	15	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
352	29,5	20,3	50,8	3,05	24	15	75	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
353	24,0	18,8	50,0	3,00	10	5	25	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-
354	27,0	-	22,2	1,30	-	-	35	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+

Abkürzungen siehe Tabelle 4

Tabelle 4

Versuchsübersicht Belastung 2

Tier	KG	EV	IV	Bel	Inf.	Clearance-perioden 1.	2.	3.	4.	Isotopen-Clearance 1.	2.	3.	4.	Volumen Hb-Lösung	Hb-Gehalt	Entnommenes Volumen Blut
365	21,0	24,8	47,6	2,0	20	+	+	+	+	+	+	+	+	1 000 ml	60 g/l	520 ml
366	17,5	22,9	45,7	2,0	15	+	+	+	+	+	+	+	+	800 ml	60 g/l	400 ml
367	18,0	25,0	50,0	2,0	20	+	+	+	+	+	+	+	+	900 ml	60 g/l	450 ml
368	13,0	26,9	53,8	2,0	15	+	+	+	+	+	+	+	+	700 ml	60 g/l	350 ml
369	12,5	28,0	56,0	2,0	15	+	+	+	+	+	+	+	+	700 ml	60 g/l	350 ml

Abkürzungen:

KG ... Körpergewicht in kg
BE ... Blutentnahme in ml/kg KG
IV ... infundiertes Volumen Hb/Hb-PP in ml/kg KG
Bel ... Belastung mit g Hb/Hb-PP pro kg KG
Entbl.-D. ... Entblutungsdauer in min
Hyp. Vol. ... Hypovolämiezeit; Zeit, in der die Tiere zwischen Entblutung und Beginn der Infusion hypovolämisch waren in min

Inf. ... Infusionsdauer in min
EV ... entnommenes Volumen in ml/kg KG
+ ... Teilnahme an der betreffenden Clearanceperiode
- ... Nichtteilnahme an der betreffenden Clearanceperiode

Ergebnisse des Versuchsablaufes der Belastung 1

Tabelle 5

Tier	ÜZ	Bel	OP1	OP2	Bron	Bron.-Pn.	Peri	As	Hep	Bemerkungen
341	10	3,3	5	10	+++	+++	Ø	Ø	Ø	Parietalthrombus im Herzen Myokard o.B.
342	2	3,0	2	-	+++	+++	+	Ø	Ø	
343	6	3,3	4	-	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	starke art. Blutung am 2.Tag
344	4	2,7	4	-	++	Ø	Ø	Ø	Ø	
345	4	3,0	4	-	+++	+++	Ø	+	+	In Op 1 verblutet
346	12	3,4	4	-	+++	+++	+	+	+	In Op 1 verblutet
347	14	3,0	4	14	+++	+++	Ø	Ø	Ø	
348	5	2,9	5	-	++	+++	Ø	Ø	Ø	In Op 1 verblutet
349	3	3,0	3	-	++	Ø	+	+	+	
350	15	3,2	4	15	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Perforation des re. Vorhofes
351	15	2,8	4	15	+++	+++	Ø	+	+	
352	4	3,1	4	-	+++	+++	Ø	Ø	Ø	In Op 1 verblutet
353	2	3,0	-	-	+++	+++	+	Ø	Ø	
354	8	1,3	5	8	+++	+++	+	Ø	Ø	Sepsis

Abkürzungen siehe Tabelle 6

Ergebnisse des Versuchsablaufes der Belastung 2

Tabelle 6

Tier	ÜZ	Bel	OP1	OP2	Bron	Bron-Pn.	GA	GE	Bemerkungen
365	18	2	4	18	+++	+++	21,0	21,5	
366	17	2	4	17	+++	+++	17,5	18,0	
367	16	2	4	16	+++	+++	18,0	17,0	
368	15	2	4	15	+++	+++	13,0	13,5	
369	3	2	3	-	-	-	12,5	-	verblutete intraabdominell nach Op 1

Abkürzungen:

ÜZ ... Überlebenszeit; Zeit zwischen Infusion der Hb/Hb-PP-Lösung und Ableben bzw. Tötung in Tagen

Bel ... Belastung mit Hb/Hb-PP-Lösung in g/kg KG

OP1 ... Tag der 1. Operation

OP2 ... Tag der 2. Operation

Bron ... Bronchitis

Bron.-Pn. ... Bronchopneumonie

Peri ... Perikarderguß

As ... Aszites

Hep ... Hepatomegalie

GA ... Gewicht zu Beginn der Versuche

GE ... Gewicht am Ende der Versuche

+++ ... schwere Schädigung

++ ... mittelschwere Schädigung

+ ... leichte Schädigung

Ø ... ohne krankhaften Befund

- ... kein Befund bzw. Nichtteilnahme

Tabelle 7 Harnfluß in ml/min kg

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	0,069	0,117	0,022	0,012
s_x	0,039	0,087	0,013	0,007
t		1,824	3,988	4,961
n		24	23	23
p		>0,05	<0,05	<0,05

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	0,036	0,073	0,032	0,022
s_x	0,017	0,035	0,009	0,006
t		2,097	0,518	1,560
n		8	8	7
p		>0,05	>0,05	>0,05

Tabelle 8 Urin pH

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	5,8	5,5	6,5	6,3
s_x	0,730	0,742	0,943	0,640

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	5,9	6,1	6,7	6,8
s_x	0,547	0,547	1,300	1,192

Tabelle 9 Ausgeschiedene Menge an Natrium in µmol/min kg

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	2,38	4,26	1,52	0,81
s_x	2,53	3,78	1,20	0,83
t		1,452	0,940	2,046
n		22	20	23
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	4,32	3,29	3,49	2,49
s_x	3,11	1,97	1,34	0,873
t		0,628	0,543	1,126
n		8	8	7
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tabelle 10 Ausgeschiedene Menge an Kalium in µmol/min kg

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	1,39	1,85	1,03	0,56
s_x	1,00	1,08	0,47	0,46
t		1,116	0,818	2,532
n		23	17	22
p		> 0,05	> 0,05	< 0,05

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	2,01	3,07	1,85	1,23
s_x	1,15	1,83	0,28	0,20
t		0,986	0,184	1,326
n		6	4	6
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tabelle 11 Na-Konzentration im Urin in mmol/l

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	35,5	39,5	66,7	83,1
s_x	19,5	23,8	35,7	58,3
t		0,457	2,684	2,771
n		23	21	22
p		> 0,05	< 0,05	< 0,05

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	110,8	57,6	110,8	106,5
s_x	35,5	15,3	40,4	44,9
t		3,076	0,0	0,161
n		8	8	7
p		< 0,05	> 0,05	> 0,05

Tabelle 12 K-Konzentration im Urin in mmol/l

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	27,2	17,7	43,7	44,2
s_x	16,3	9,3	21,0	26,7
t		1,764	1,963	1,897
n		23	18	21
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	47,3	50,0	57,0	53,4
s_x	8,7	26,2	24,0	20,2
t		0,199	0,793	0,357
n		6	4	6
p		> 0,05	> 0,05	< 0,05

Tabelle 13 Osmolarität im Urin in mosm/l

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	540	445	654	935
s_x	130	91	285	356
t		2,269	1,121	3,459
n		22	18	18
p		< 0,05	> 0,05	< 0,05

Tabelle 13 (Fortsetzung)

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	760	546	830	753
s_x	149	196	223	164
t		1,950	0,584	0,072
n		8	8	7
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tabelle 14 Osmolarität im Urin: Osmolarität im Plasma

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	1,79	1,48	2,15	2,85
s_x	0,39	0,31	0,83	0,23
t		2,202	1,306	6,852
n		22	18	13
p		< 0,05	> 0,05	< 0,05

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	2,41	1,80	2,78	2,55
s_x	0,43	0,64	0,76	0,52
t		1,794	0,949	0,436
n		8	8	7
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tabelle 15 Freie Wasserclearance in µl/min kg

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	-56	-41	-22	-25
s_x	-49	-29	-13	-11
t		0,914	1,876	1,735
n		22	18	18
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	-46	-46	-50	-33
s_x	- 9	-34	-20	-10
t		0,025	0,431	2,183
n		8	8	7
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tabelle 16 Osmolare Clearance in µl/min kg

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	131	161	46	39
s_x	80	79	16	17
t		0,927	2,945	3,199
n		22	18	18
p		> 0,05	< 0,05	< 0,05

Tabelle 16 (Fortsetzung)

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	80	122	86	55
s_x	25	49	15	13
t		1,723	0,466	1,831
n		8	8	7
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tabelle 17 Konzentration von Na im Serum in mmol/l

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	138,8	141,7	144,0	142,4
s_x	2,7	4,6	4,2	5,4
t		1,960	3,703	2,098
n		24	23	22
p		> 0,05	< 0,05	< 0,05

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	144,4	145,8	147,0	148,6
s_x	3,4	3,9	3,7	7,4
t		0,602	1,145	1,155
n		8	8	8
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tabelle 18 Konzentration von K im Serum in mmol/l

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	3,98	3,98	3,40	3,32
s_x	0,38	0,72	0,55	0,42
t		0,034	3,072	3,905
n		24	23	21
p		> 0,05	< 0,05	< 0,05

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	3,82	4,30	3,48	3,28
s_x	0,30	0,31	0,13	0,30
t		2,482	2,303	2,854
n		8	8	8
p		< 0,05	> 0,05	< 0,05

Tabelle 19 Osmolarität im Serum in mosm/l

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	304	302	301	287
s_x	28	14	27	7
t		0,288	0,277	1,926
n		24	22	21
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tabelle 19 (Fortsetzung)

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	314	303	299	291
s_x	12	10	6	19
t		1,555	2,550	3,035
n		8	3	8
p		> 0,05	< 0,05	< 0,05

Tabelle 20 BUN im Serum in mmol/l

Belastung 1	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	2,0	2,0	2,8	2,3
s_x	0,4	0,7	0,8	0,8
t		0,307	2,955	1,012
n		24	23	22
p		> 0,05	< 0,05	> 0,05

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
$\bar{x}$	2,0	2,4	2,7	2,5
s_x	0,2	0,5	1,5	1,7
t		1,589	1,970	0,641
n		8	8	8
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kreatinin und Harnsäure im Serum in µmol/l

Tabelle 21

Belastung 1	Kreatinin Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4	Harnsäure Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
341	97,2	194,5	371,3	380,1	47,6	41,6	53,5	71,4
342	88,4	79,6	70,7	-	53,5	29,7	29,7	-
343	61,9	61,9	88,4	97,2	47,6	29,7	35,7	65,4
344	132,6	141,4	97,2	79,6	59,5	41,6	53,5	41,6
345	88,4	79,6	88,4	61,9	53,5	47,6	65,4	47,6
346	79,6	88,4	88,4	88,4	47,6	35,7	17,9	53,5
347	79,6	70,7	123,8	97,2	23,8	17,8	53,5	53,5
348	106,1	97,2	88,4	79,6	59,5	53,5	35,7	35,7
349	97,2	88,4	132,6	44,2	53,5	35,5	35,5	29,7
350	61,9	79,6	79,6	97,2	41,6	35,5	23,8	35,5
351	79,6	79,6	106,1	70,7	35,5	17,9	35,5	23,8
352	88,4	106,1	79,6	79,6	53,5	35,5	23,8	47,6
353	97,2	88,4	-	-	59,5	29,7	-	-
354	106,1	88,4	106,1	97,2	65,4	53,5	47,6	47,6
$\bar{x}$	90,2	88,4	95,5	81,3	50,6	35,7	38,1	44,0
s_x	19,0	19,5	18,6	16,8	11,3	11,3	14,3	11,9
t		0,180	0,801	1,152		3,292	2,378	1,373
n		24	23	22		24	23	22
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05		< 0,05	< 0,05	> 0,05

Tabelle 21
(Fortsetzung)

Belastung 2	Kreatinin Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4	Harnsäure Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
365	79,6	88,4	70,7	61,9	29,7	23,8	29,7	11,9
366	61,9	35,4	44,2	70,7	11,9	6,0	6,0	17,9
367	53,0	70,7	53,0	106,1	6,0	23,8	23,8	17,9
368	61,9	61,9	44,2	70,7	35,7	17,9	35,7	23,8
369	70,7	53,0	61,9	79,6	23,8	23,8	35,7	35,7
$\bar{x}$	65,4	61,9	54,8	77,8	21,4	19,0	26,2	21,4
s_x	9,7	19,5	11,5	16,8	12,5	7,7	12,5	8,9
t		0,365	1,549	1,400		0,265	0,610	0,000
n		8	8	8		8	8	8
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kreatininclearance und ^{99m}Tc-DTPA-Clearance in ml/min kg

Tabelle 22

Belastung 1	Kreatinin Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4	Tc-DTPA Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
341	1,91	0,63	0,08	0,25	-	-	-	-
342	1,55	1,77	1,87	-	-	-	-	-
343	1,31	4,26	0,85	1,28	-	-	-	-
344	1,19	0,75	-	2,57	-	-	-	-
345	0,78	1,04	0,89	1,12	-	-	-	-
346	2,26	2,23	-	1,12	-	-	-	-
347	2,93	2,19	-	1,82	2,75	3,96	5,0	3,25
348	0,94	3,85	2,24	2,21	6,71	7,71	3,55	3,16
349	2,83	-	0,54	3,53	3,96	3,63	2,42	-
350	3,72	2,15	2,10	1,81	5,31	-	4,81	3,84
351	1,56	1,71	1,04	2,17	3,13	4,03	3,06	3,28
352	1,78	1,39	2,01	1,99	3,42	2,96	2,71	3,04
353	1,88	1,75	-	-	3,38	2,71	-	-
354	5,84	1,87	1,74	1,93	2,68	2,33	3,41	4,62
$\bar{x}$	2,20	2,08	1,48	1,96	3,92	3,90	3,57	3,53
s_x	1,39	1,03	0,64	0,70	1,40	1,80	0,99	0,60
t		0,239	1,452	0,517		0,016	0,552	0,627
n		23	20	22		13	13	12
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tabelle 22
(Fortsetzung)

Belastung 2	Kreatinin Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4	Tc-DTPA Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
365	2,54	2,92	2,04	2,34	4,36	3,09	5,35	2,80
366	2,72	3,24	4,34	-	5,39	4,93	4,22	5,32
367	1,63	1,51	4,14	1,71	4,31	3,71	5,69	5,98
368	2,56	3,19	4,37	5,55	6,56	6,55	7,33	5,61
369	2,34	1,78	-	0,82	6,09	4,06	4,22	3,35
$\bar{x}$	2,36	2,53	3,72	2,605	5,34	4,47	5,36	4,61
s_x	0,43	0,82	1,13	2,06	1,01	1,34	1,28	1,44
t		0,411	2,53	0,266		1,164	0,027	0,930
n		8	7	7		8	8	8
p		> 0,05	< 0,05	> 0,05		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tabelle 23 o-^{131}J-Hippuranclearance in ml/min kg

Belastung 2	Cl 1	Cl 2	Cl 3	Cl 4
365	15,88	12,40	20,41	18,31
366	16,15	20,65	26,49	28,50
367	17,18	18,86	18,48	9,48
368	29,14	31,32	29,30	22,95
369	29,80	19,75	17,01	12,31
$\bar{x}$	21,63	20,60	22,34	18,41
s_x	7,18	6,82	5,31	7,74
t		0,234	0,177	0,682
n		8	8	8
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tabelle 24 γ-GT-Aktivität im Serum in mU/ml

Bel 1	Cl 1	Cl 4	Op 1	Bel 2	Cl 1	Cl 4
347	12	H	-	365	16	7
348	26	H	14	366	13	12
349	22	5	-	367	21	8
350	17	H	-	368	15	13
351	22	H	-	369	17	336
352	42	H	22			
353	26	-	-			
354	24	20	-			

H ... Wert entfällt, da das Serum zu stark hämolytisch war.

Tabelle 25 Halbwertszeit der Galaktosekonzentration im Serum in min

Belastung 1	Cl 1	Cl 3	Cl 4
347	18	12	18
348	30	15	16
349	23	27	-
350	15	20	12
351	30	20	20
352	17	26	20
353	20	-	-
354	25	19	17

Übersicht über Nierenmorphologie und Nierenfunktion, Belastung 1 — Tabelle 26

Tier	Tag	Hyal. Kap.-Thr.	Glom.-Schäd.	Hb-Urie	Int. Entz.	Pyelo-Nephr.	Sid.	K_S	Kr.	pH	$\frac{OsmU}{OsmP}$	Kr.-Cl	Tc-DTPA	Dosis
341	5.	+++	+++	++	Ø	Ø	+	Ø	NS	Ø	NS	NS	-	3,27
	10.	Ø	+++	++	+	Ø	(+)							
342	2.	+++	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	3,00
343	4.	+	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	NS	Ø	-	3,27
	6.	+	+	Ø	+	Ø	+							
344	4.	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	NS	Ø	Ø	Ø	-	2,66
345	4.	+++	+	+++	+	Ø	(+)	NS	Ø	Ø	Ø	Ø	-	3,00
346	4.	+	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	NS	-	3,40
	12.	Ø	Ø	Ø	+	Ø	Ø							
347	3.	+++	++	+	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	3,00
	14.	+	++	Ø	+	Ø	Ø							
348	5.	+++	++	++	++	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	NS	2,90
349	3.	+	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	NS	NS	Ø	3,00
350	4.	+	Ø	+	Ø	Ø	++	Ø	Ø	Ø	Ø	NS	Ø	3,20
	15.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø							
351	4.	++	Ø	+	+	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	2,80
	15.	Ø	Ø	Ø	+++	(+)	+							

Tabelle 26
(Fortsetzung)

Tier	Tag	Hyal. Kap.-Thr.	Glom.-Schäd.	Hb-Urie	Int. Entz.	Pyelo-Nephr.	Sid.	K_S	Kr.	pH	$\frac{OsmU}{OsmP}$	Kr.-Cl	Tc-DTPA	Dosis
352	4.	+	Ø	++	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	3,10
353	2.	+++	Auto-lyse	++	Ø	Ø	Auto-lyse	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	3,00
354	5.	++	Ø	+	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	NS	Ø	1,30
	8.	++	+++	Ø	+	+	+							

Belastung 2

Tier	Tag	Hyal. Kap.-Thr.	Glom.-Schäd.	Hb-Urie	Int. Entz.	Pyelo-Nephr.	Sid.	K_S	Kr.	pH	$\frac{OsmU}{OsmP}$	Kr.-Cl	Tc-DTPA	^{131}J	Nieren-gewicht
365	4.	+	++	Ø	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	3,4
	18.	(+)	+++	Ø	+	++	+								4,0
366	4.	+++	++	+	++	Ø	(+)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	3,5
	17.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø								4,7
367	4.	++	+	Ø	+	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	3,6
	16.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø								4,7
368	4.	+	Ø	Ø	+++	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	4,6
	15.	Ø	-	Ø	++	Ø	Ø								6,3

Abkürzungen zu Tabelle 26

Hb-Urie ... Hämoglobinhaltige Zylinder in den Nierentubuli

Int. Entz. ... Interstitielle Entzündung

Sid. ... Siderose der Tubuluszellen

K_S ... Kaliumkonzentration im Serum

Kr. ... Kreatininkonzentration im Serum

$\frac{OsmU}{OsmP}$ ... Verhältnis der Osmolarität im Urin zu der im Plasma

Kr.-Cl ... Kreatininclearance

Tc-DTPA ... ^{99m}Tc-DTPA-Clearance

^{131}J ... ^{131}J-Hippuran-Clearance

Dosis ... applizierte Dosis an Hb-Hb-FP-Lösung in g/kg KG

Nierengewicht ... in g/kg KG

+++ ... schwere Schädigung

++ ... mittelschwere Schädigung

\+ ... leichte Schädigung

(+) ... nur sehr diskreter Befund

Ø ... ohne krankhaften Befund

\- ... kein Befund bzw. Nichtteilnahme

Übersicht über die Morphologie von Leber und Milz, Belastung 1 — Tabelle 27

Tier	Tag	LEBER Hyal. Thromben	Gruppenzellnekr.	Cholostase	Leberzellverf.	Siderose	extramed. Hämopoese	MILZ Siderose	extramed. Hämopoese
341	5.	Ø	++	Ø	Ø	+	Ø	++	+
	10.	Ø	Ø	Ø	Ø	+++	(+)		
342	2.	++	+++	+++	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
343	4.	Schnitte fehlen						+	Ø
	6.	+	++	++	Ø	+	+		
344	4.	++	+++	+	Ø	+	Ø	+	Ø
345	4.	+	+++	Ø	Ø	++	Ø	++	+
346	4.	Ø	++	+	Ø	+	Ø	++	+++
	12.	Ø	Ø	Ø	++	+	+		
347	3.	Ø	Ø	+++	Ø	++	Ø	++	++
	14.	Ø	Ø	Ø	Ø	+	+		
348	5.	+++	+	Ø	Ø	+	+	+	+
349	3.	+	+	+++	++	+	Ø	+	+
350	4.	+	Ø	+++	Ø	+	Ø	+++	++
	15.	Ø	Ø	Ø	++	Ø	++		
351	4.	Ø	Ø	++	Ø	+	Ø	+++	Ø
	15.	Ø	Ø	Ø	Ø	+	+		

Tabelle 27
(Fortsetzung)

Tier	Tag	LEBER Hyal. Thromben	Gruppenzellnekr.	Cholostase	Leberzellverf.	Siderose	extramed. Hämopoese	MILZ Siderose	MILZ extramed. Hämopoese
352	4.	+	++	Ø	Ø	+	Ø	++	+
353	2.		Schnitte fehlen						
354	5.	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø	++	++
	8.	Ø	Ø	Ø	++	+	(+)		
Belastung 2									
365	4.	Ø	Ø	Ø	+	+	Ø	++	Ø
	18.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+		
366	4.	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø	+	+++
	17.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+		
367	4.	Ø	Ø	Ø	Ø	++	Ø	+	+
	16.	Ø	Ø	Ø	Ø	+	++		
368	4.	Ø	Ø	Ø	(+)	+	+	+	Ø
	14.	Ø	Ø	Ø	Ø	(+)	++		

+++ ... schwere Schädigung
++ ... mittelschwere Schädigung
+ ... leichte Schädigung
(+) ... nur sehr diskreter Befund
Ø ... ohne krankhaften Befund

/

LITERATURVERZEICHNIS

1. ADERHOLD,B.: Die Wirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung auf die Nierenfunktion in Abhängigkeit von der Dosis beim normalen und beim einseitig nephrektomierten Zwergschwein
Inaugural Dissertation Tübingen, 1976

2. AMBERSON,W.R.; FLEXNER,J.; STEGGERDA,F.R.; MULDER,A. G.; TENDLER,M.J.; PANKRATZ,D.S.; LAUG, E.P.: On the use of ringer-locke solutions containing hemoglobin as a substitute for normal blood in mammals.
J. cell. compar.physiol. 5, s.359-381, 1934

3. AMBERSON,W.R.; JENNINGS,J.J.; RHODE,C.M.: Clinical experience with hemoglobin-saline solutions.
J. appl. phys. 1, S. 469-489, 1949

4. BAKER, S.L.; DODDS,E.C.: Obstruction of the renal tubules during the excretion of hemoglobin.
Brit. J. Exptl. Pathol. 6, S.247-260, 1925

5. BAKER,S.B.C.de; DAWES,R.L.F.: Experimental hemoglobinuric nephrosis.
J. Path. Bact. 87, S. 49-56, 1964

6. BARRAT,J.O.W.; YORKE,W.: The production of general symptoms in haemoglobinaemia.
Brit. M. J. 1, S. 235-238, 1914

7. BAUM,P.P.: Akutes Nierenversagen und Dialysemethoden. In: Interne Intensivmedizin; herausgegeben von P.SCHÖLMERICH; H.-P. SCHUSTER; H.SCHÖNBORN
Stuttgart: Thieme 1975, S. 415-427

8. BAYLISS,W.M.: Is haemolysed blood toxic?
Brit. J. Exptl. Pathol. 1, S.1-8, 1920

9. BEHN,C.; GAUER,O.H.; KIRSCH,K.; ECKERT,P.: Effects of sustained intrathoracic vascular distension on body fluid distribution and renal excretion in man.
Pflügers Arch. 313, S. 123-135, 1969

10. BENESCH,R.E.; BENESCH,R.; BANK,A.; RENTHAL,R.; BRAY, B.A.: The preparation and properties of pyridoxylated hemoglobin.
Proc. 1st Inter-American Symp. Hemoglobins, Caracas 1969. Genetical, Functional and Physical Studies of Hemoglobins; S. 134-142;
Basel: Karger 1971

11. BIRNDORF,N.I.; LOPAS,H.: Effects of red cell stroma-free hemoglobin solution on renal function in monkeys.
J. Appl. Physiol. 29, S. 573-578, 1970

12. BISSINGER,U.: Die Auswirkungen einer stromafreien polymerisierten Hämoglobinlösung auf Funktion und Morphologie von Niere und Leber beim Zwergschwein im hämorrhagischen Schock.
Dissertation Tübingen, in Vorbereitung

13. BLÖHMER,A.; KARSUNKY,K.P.; METZ,J.; TAUGNER,R.: Zum Schicksal, vor allem zur Nierenausscheidung von exogenem Hämoglobin und Myoglobin bei der Ratte.
Z. ges. exp. Med. 155, S.112-127, 1971

14. BLUMENSTEIN,J.; SIU-CHEUNG TAM; JIAN E. CHANG; J.TZE-FEI WONG: Experimental transfusion of dextran-hemoglobin. Blood substitutes and Plasma expanders, S.205-212, 1978

15. BOEHRINGER MANNHEIM GmbH: Diagnostica Test-Fibel Galactose. Enzymatische Bestimmung der Konzentration der Galactose im Blut oder Urin, 1976

16. BOHLE,A.: Neue Ergebnisse der Nierenforschung aus pathologisch-anatomischer Sicht (Versuch einer Korrelation zwischen Struktur und Funktion beim akuten Nierenversagen)
Ärtzl. Fortbildg. 17, S.528-534, 1967

17. BOHLE,A.: Niere und harnableitende Organe. In: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie; herausgegeben von M.EDER und P. GEDIGK.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1975, 29. Auflage, S. 617-648

18. BONATZ,K.G.; HARDT,H.; ADAM,W.E.; BETTGE,S.: Probleme der Bestimmung des renalen Plasmastromes mit ortho-J-131-Hippursäure. Klin. Wschr. 45, Heft 16, S.814-817, 1967

19. BONHARD,K.: Preparation and function of an infusible hemoglobin solution. In: Synthese, Struktur und Funktion des Hämoglobins, Ed. MARTIN,H. und NOWICKI,L.; München: Lehmann 1972, S. 285

20. BONHARD,K.: Sauerstofftransportierende Therapeutika aus abgelaufenem Konservenblut. Gewinnung und Anwendung. In: Forschungsergebnisse der Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. Berlin: Medicus 1976, Band 3

21. BRANDT,J.L.; FRANK,N.R.; LICHTMANN,H.L.: The effects of haemoglobin solutions on renal functions in man. Blood 6, S.1152-1158, 1951

22. BRAUN,S.R.; WEISS,F.R.; WELLER,A.J.;CICCONE,J.R.; PREUSS,H.G.: Evaluation of the renal toxicity of heme proteins and their derivatives: A role in the genesis of acute tubule necrosis. J. exp. Med. 131, S.443, 1970

23. BRAUN,U.: Wasser- und Elektrolythaushalt. In: Lehrbuch der Chirurgie; herausgegeben von L. KOSLOWSKI; W. IRMER; K.-A.BUSHE; Stuttgart, New York: Schattauer 1978, 1. Auflage, S. 113-120

24. BROD,J.: Kompendium der Nephrologie. Stuttgart: Fischer 1974

25. BROWDIE,D.; SMITH,H.: Stroma-free Hemoglobin: Simplified preparation and in vivo and in vitro effects on coagulation in rabbits. Am. J. Surg. 129, S.365-368, 1975

26. BROWNLIE,K.A.: Statistical Theory and Methodology in Science and Engineering. John Wiley and Sons, Inc. 1965, Second Edition

27. BUCHBORN,E.; ANASTASAKIS,S.; EDEL,H.; EIGLER,J.;RENNER,E.: Die osmotische Diurese in der Beurteilung und Differenzierung von Störungen der Harnkonzentrierung. Verh. Ges. f. inn. Med. 69, S.702-706, 1963

28. BUCHBORN,E.; EDEL,H.: Akutes Nierenversagen. In: Handbuch der Inneren Medizin, herausgegeben von H. SCHWIEGK
Berlin, New York: Springer 1968, 5. Auflage VIII,2; S.942

29.(a) BUNN,H.F.; ESHAM,W.T.; BULL,R.W.: The renal handling of hemoglobin. I. Glomerular Filtration
J. exp. Med. 129, S.909-922, 1969

29.(b) BUNN,H.F.; JANDL,J.H.: The renal handling of hemoglobin II. Catabolism
J. exp. Med. 129, S.925-934, 1969

30. BURBANK,M.K.; TAUXE,W.N.; MAHER,F.T.; HUNT,J.C.: Use of labelled substance in classic renal clearance tests.
J. Physiol. (Paris) 55, S.433, 1963

31. BURCK,H.-Chr.; AUGST,I.: Tierexperimenteller Beitrag zum Nierenversagen durch Hämoglobin.
In: Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der chronischen Niereninsuffizienz, herausgegeben von P.v. DITTRICH;
Friedberg: Bindernagel 1972

32. BURCK,H.-Chr.; EICHNER,G.; SEDLACZEK,T.: Das akute Nierenversagen nach Hämoglobin-Infusion mit und ohne Erythrozytenstromata am Kaninchen.
Res. exp. Med. 166, S.79-94, 1975

33. DECKART, H.; HERZMANN,H.; LOBERS,W.: Clearance mit radioaktiv markierten Substanzen.
Fortschr. Röntgenstrahlen 106, S.858, 1967

34. DÜRR,F.; NIETH,H.; SCHOLLMEYER,P.; STEIN,E.; FEINE,U.: Untersuchungen über die renale Extraktion von Para-animo-hippursäure und Radiohippuran.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 71, 1965

35. ECKELMAN,W.C.; RICHARDS,P.: Analytical pitfalls with 99m Tc-labeled compounds.
J. Nucl. Med. 13, S.202-204, 1972

36. EGGSTEIN,M.; HENNING,R.; KNODEL,W.: Die intravenöse Glukose- und Tolbutamidbelastung. Methodische und vergleichende Untersuchungen.
Med. Welt 20, S.1-6, 1969

37. ELIAS,H.: Darstellung von 131-J-markierter m-Jodhippursäure, Stabilitätsuntersuchungen und vergleichende Tierversuche mit m-Jodhippursäure und o-Jodhippursäure (Hippuran).
Gasteiner Internationales Symposium 1972. In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, 10. Band

38. EMRICH,D.: Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik und Therapie.
Stuttgart: Thieme 1979

39. ERICSSON,J.L.E.: Hemoglobin in proximal tubules.
Lab. invest. 14, S.1-15, S.16-39, 1965

40. ERICSSON,J.L.E.; MOSTOFI,F.K.; LUNDGREN,G.: Experimental hemoglobinuric nephropathy.
I. Comparative light microscopic, histochemical and pathophysiological studies.
Virchows Arch. Abt. B 3, S.181-200, 1969

41. FLINK,E.B.: Blood transfusion studies. The relationship of hemoglobinemia and of the pH of the urine to renal damage produced by injection of hemoglobin solutions into dogs.
J. Lab. Clin. Med. 32, S.233-257, 1947

42. FÖRSTER,H.; HOOS,J.: Stoffwechseluntersuchungen bei Verwendung stromafreier Hämoglobinlösungen als Sauerstoffträger.
Infusionstherapie 6, S.455-462, 1974

43. FÖRSTER,H.; HOOS,J.; SCHNEIDER,M.; HAUK,H.: Zur Verwendung von stromafreien Hämoglobinlösungen als Blutersatz.
Infusionstherapie 4, S.122-126, 1977

44. GÄCKLE,R.: Die Auswirkung von polymerisierter stromafreier Hämoglobinlösung auf Herz-Kreislauffunktion, Blutparameter und Säure-Basenhaushalt beim Zwergschwein.
Dissertation Tübingen, in Vorbereitung

45. GARNETT,E.S.; PARSONS,V.; VEALE,N.: Measurement of glomerular filtration rate in man using a 51-Cr-EDETIC-acid komplex.
Lancet, S.818, 1967

46. GEDIGK,P.; BECHTELSHEIMER,H.: Leber. In: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie; herausgegeben von M.EDER und P.GEDIGK
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1975, S.513-547

47. GILLIAN,D.R.; ALTSCHULTE;KATERSKY: Studies of haemoglobinaemia and haemoglobinuria in man by intravenous injection of haemoglobin solutions.
J. clin. Invest. 20, S.177, 1941

48. GORESKY,C.A.; BACH,G.G.; NADEAU,B.E.: On the uptake of materials by the intact liver. The transport and net removal of galactose.
J. clin. Invest. 52, S.991, 1973

49. GOWIN,E.L.de; OSTERHAGEN,H.F.; ANDERSCH,M.: Renal insufficiency from blood transfusion. I. Relation to urinary acidity.
Arch. Int. Med. 59, S.432-444, 1937

50. GOWIN,E.L.de; WARDENER,E.D.; RANDALL,W.L.: Renal insufficiency from blood transfusion, anatomic changes in man compared with those in dogs with experimental hemoglobinuria.
Arch. Int. Med. 61, S. 609, 1938

51. GREENBURG, A.G.; SCHOOLEY,M.; PESKIN,G.W.: Improved Retention of stroma-free hemoglobin solution by chemical modification.
The Journal of Trauma, Vol. 17, No.7, 1977

52. HABERMANN,E.;LÖFFLER,H.: Spezielle Pharmakologie und Arzneitherapie
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1977, 2. Auflage

53. HAMILTON,A.S.; PARKINS,W.M.; WALTZER,F.: A comparison of ten infusion fluids in the treatment of moderate and severe hemorrhage in animals.
Amer. J. Physiol. 150, S.641-653, 1947

54. HAMILTON,P.B.; HILLER,A; VAN SLYKE,D.D.: Renal effects of hemoglobin infusions in dogs in hemorrhagic shock.
J. exper. Med. 86, S.477-487, 1947

56. HEIDENREICH,P.; KRIEGEL,H.; HÖR,G.; GÖGER,H.; KEYL,W.; SCHRAMM,E.: 99m Tc-DTPA (Sn): Biologische und klinische Untersuchungen zur Verteilung, Kinetik und in-vivo-Stabilität einer neuen Clearance-Substanz. In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, 11. Band, S.174-181, Gasteiner Internationales Symposium 1974

57. HELLER,W.; SCHMIDT,K.; STUNKAT,R.: Bestimmung der Hämolyse nach einer neuen Mikromethode bei Operationen mit der Herz-Lungen Maschine.
Med. Welt 25, S.98-102, 1974

58. HEMPEL,V.; FLEISCHMANN,R.; HESS,U.; HELLER,W.: Leberfunktionsteste (Galactose-Elimination und 14-c-Aminopyrin-Demethylierung) vor und nach Herzoperationen in extrakorporaler Zirkulation.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 84, S.1096-1098, 1978

59. HENNING,R.; KNODEL,W.: Die intravenöse Galaktosebelastung; Enzymatisch Substratbestimmung im Kapillarblut.
Med. Welt 20, S.7-9, 1969

60. HESSE,E.; FILATOR,A.: Experimentelle Untersuchungen über das Wesen des hämolytischen Schocks bei der Bluttransfusion und die therapeutische Beeinflussung desselben.
I. Die Nierenfunktionsstörung im akuten Experiment.
Ztschr. ges. exper. Med 86, S.211-230, 1933

61. HODLER,J.; VORBURGER,C.: Chronische Niereninsuffizienz und Urämie. In: Klinische Pathophysiologie; herausgegeben von W. SIEGENTHALER.
Stuttgart: Thieme 1976, 3. Auflage, S.872-880

62. HÖR,G.; PABST,H.W.; STEINHOFF,H.; HAUBOLD,U.; HEINZE, H.G.: Untersuchungen zur Clearance von 131-Jod-Hippuran, 203-Hg-Salyrgan, 51-Cr-EDTA und 51-Cr-Inulin. In: Radionuklide in Kreislaufforschung und Kreislaufdiagnostik; 5. Jahrestg. d. Ges. Nucl. Med., Wien, Sept. 1967

63. HUEPER,W.C.: Reactions in the blood and organs of dogs on intravenous injection of a so-

lution of hemoglobin.
J. lab. clin. Med. 29, S.628-631, 1944

64. IRMER,W.; KOSLOWSKI,L.: Schock. In: Lehrbuch der Chirurgie; herausgegeben von L. KOSLOWSKI; W.IRMER; K.-A.BUSHE. Stuttgart, New York: Schattauer 1978, S.65-72

65. JAENIKE,J.R.: The renal lesion associated with hemoglobinemia. I, Its production and functional evolution in the rat.
J. exper. Med. 123, S.523-535, 1966

66. JAENIKE,J.R.; SCHNEEBERGER,E.E.: The renal lesion associated with hemoglobinemia. II. Its structural characteristics in the rat.
J. exper. Med. 123, S.537-544, 1966

67. KETTLER,L.-H.: Die Leber und die Gallenwege. In: Lehrbuch der speziellen Pathologie; herausgegeben von L.-H. KETTLER. Jena: VEB Gustav Fischer 1976, 3. Auflage, S.363-447

68. KLOPPER,J.F.; HAUSER,W.; ATKINS,H.L.; ECKELMAN,W.C.; RICHARDS,P.: Evaluation of 99m Tc-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate.
J. Nucl. Med. 13, S.107-110, 1972

69. KONOLD,P.; SCHRADER,C.-P.; KIENINGER,G.; OTTEN,G.; REBHOLZ,E.: Blasenkatheterisierung und Ureterensondierung bei weiblichen Zwergschweinen. Eine Methode für Langzeitversuche.
Res. exp. Med. 157, S. 160-163, 1972

70. KRÜCK,F.: Quantitative Diagnostik der renalen Konzentrationsfunktion bei glomerulären und tubulären Erkrankungen.
Verh. Ges. inn. Med. 69, S.691-694, 1963

71. KUNI,H.; GRAUL,E.H.: Die Methode der Clearanceuntersuchung mit 51 Cr-EDTA im abfallenden Blutspiegel.
Atompraxis 13, 1967; Direktinformation Nuklearmedizin 8, 1967

72. LALICH,J.J.: The influence of injections of homologous hemoglobin on the kidneys of normal and dehydrated animals
J. exp. Med. (Am) 86, S.153-157, 1947

73. LALICH,J.J.; SCHWARTZ,S.J.: The role of aciduria in the development of hemoglobinuric nephrosis in dehydrated rats.
J. exp. Med (Am) 92, S.11-22, 1950

74. LATHEM, W.: The renal excretion of hemoglobin: Regulatory mechanisms and the differential excretion of free and protein-bound hemoglobin.
J. clin. Invest. 38, S.652-658, 1959

75. LETTERER,E.: Allgemeine Pathologie, Grundlagen und Probleme.
Stuttgart: Thieme 1959, S. 11

76. MAEGRAITH,B.: Malaria. In: Clinical Tropical Diseases.
Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell Scientific Publications, S.234-281, 1976, 6. Auflage

77. MASON,J.B.; MANN,C.F.: The effect of hemoglobin on volume of the kidney.
Am. J. Physiol. 98, S.181-185, 1931

78. MAßHOFF,W.: Studien über die Hämolyse.
Frankf. Z. Path. 61, S.1-49, 1949

79. MERTZ,D.D.: Tagesrhythmische Schwankungen der Nierenfunktion und einiger endokriner Funktionskreise.
Dtsch. med. Wschr. 89, S.2327, 1964

80. MERTZ,D.P.: Quantitative Nierenfunktionsproben. In: Nierenkrankheiten; herausgegeben von H. SARRE.
Stuttgart: Thieme 1976, 4. Auflage, S.115-139

81. MILLER,J.H.; MC DONALD,R.K.: The effect of hemoglobin on renal function in the human.
J. clin. Invest. 30, S.1033-1040, 1951

82. MILLING,E.: Die Wirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung auf die Nierenfunktion vom Zwergschwein.
Dissertation Tübingen 1973

83. MOK,W.; DIAN-ER CHEN; MAZUR,A.: Cross-linked hemoglobins as potential plasma protein extenders.
Federation Proceedings Vol. 34, No.6, 1975

84. NEUSTEIN,H.B.; MAUNSBACH,A.B.: Hemoglobin absorption by proximal tubule cells of the rabbit kidney. A study by electron microscopic autoradiography.
J. ultrastruct. res. 16, S.141-157, 1966

85. NEUSTEIN,H.B.: Hemoglobin absorption in the proximal tubules of the kidney in the rabbit.
J. ultrastuct. res. 17, S.565-587, 1967

86. NEVASQUEZ,S.de: The excretion of haemoglobin with special reference to the "transfusion" kidney.
J. Path. Bact. 51, S.413-425, 1940

87. NKWO,A.;LORENTZ,K.: Intravenöser Galaktosetoleranztest. Methodik, Ergebnisse, klinischer Wert.
Gastroenterologie 5, S.312-315, 1970

88. OCHS,R.: Tierexperimentelle Studien über den Einfluß von Hämoglobininjektionen auf die ischämisch geschädigte Rattenniere.
Dissertation Tübingen 1976

89. PABST,R.: Sauerstofftransport mit stromafreien Hämoglobinlösungen und Fluorocarbonen.
Med. Klin. 72, S.1555-1562, 1977

90. PESKIN,G.W.; O'BRIEN,K.; RABINER,S.F.: Stroma-free hemoglobin solution: The "ideal" blood substitute?
Surgery 66, S.185-193, 1969

91. PLONER,O.: Stromafreie, polymerisierte Hämoglobinlösung zur Therapie des hämorrhagischen Schocks beim Zwergschwein - Verhalten von Herz-Kreislauf, Blutparametern und Säure-Basen Haushalt
Dissertation Tübingen, in Vorbereitung

92. RABINER,S.F.; HELBERT,J.R.; LOPAS,H.; FRIEDMAN,L.H.: Evaluation of a stroma-free hemoglobin solution for use as a plasma expander.
J. exper. Med. 126, S.1127-1142, 1967

93. RABINER,S.F.; O'BRIEN,K.; PESKIN,G.W.; FRIEDMAN,L.: Further studies with stroma-free hemoglobin solution.
Ann. Surg. 171, S.615-622, 1970

94. RELIHAN,M.; LITWIN,M.S.: Effects of stroma-free hemoglobin solution on clearance rate and renal function.
Surgery 71, S.395-399, 1972

95. RICK,W.: Klinische Chemie und Mikroskopie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1976, 4. Auflage

96. SCHMID,M.: Leber. In: Klinische Pathophysiologie; herausgegeben von W.SIEGENTHALER. Stuttgart: Thieme 1976, 3. Auflage, S.793-824

97. SCHNEIDER,M.; HAUK,H.; FÖRSTER,H.; HÜBNER,K.: Tierexperimentelle morphologische Untersuchungen über die Auswirkungen stromafreier Lösungen einfachen und polymerisierten Hämoglobins auf Leber und Niere. Verh. Dtsch. Ges. Path. 60, S.194-199, 1976

98. SCHUBERT,G.E.: Die pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. Erg. allg. Path. 49, S.1-112, 1968

99. SCHUBERT,G.E.; HAUPT,A.S.; KNEISSLER,U.: Morphologische und funktionelle Untersuchungen zum Hb-Abbau in ischämisch geschädigten Tubulusepithelien der Nieren. Verh. Dtsch. Ges. Path. 60, S.199-203, 1976

100. SCRIBA,P.L.; WERDER,K.von: Hypothalamus und Hypophyse. In: Klinische Pathophysiologie; herausgegeben von W.SIEGENTHALER Stuttgart: Thieme 1976, 3. Auflage, S.278-306

101. O'SHAUGNESSY,L.; MANSELL,H.E.; SLOME,D.: Hemoglobin solution as a blood substitute. Lancet 18, S.1068-1069, II/1939

102. SIEGENTHALER,W.; WÜRSTEN,D.; SIEGENTHALER,G.: Wasser- und Elektrolythaushalt. In: Klinische Pathophysiologie; herausgegeben von W. SIEGENTHALER. Stuttgart: Thieme 1976, 3. Auflage, S.196-222

103. SIMMENDINGER,H.J.; HERRMANN,R.; LÖBELENZ,J.; RÜCKER, U.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung im hämorrhagischen Schock. In: LAWIN,P; MORR-STRATHMANN,U.: Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Wiederbelebung. Jahrestagung vom 23.-26.11.72 in Hamburg. Kongreßbericht: Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1974

104. SMITH,E.M.: 99m Tc-Dose calculations. In: Recent advances in nuclear medicine, 1966. New York: Appleton-Century-Crofts; Division of Meredith Publishing Comp.

105. SPIEGEL,M.R.: Statistik.
Verlag: Mc-Graw-Hill-Book-Company, 1976

106. STAEHLER,D.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Hämoglobinelimination und zur Belastbarkeit der Nieren mit stromafreier Hämoglobinlösung.
Dissertation Tübingen 1977

107. STRASSNER,W.: Laborwerte und ihre klinische Bedeutung.
Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1975, 3. Auflage

108. STRUCK,H. Experimentelle Medizin.
Stuttgart: Thieme 1973

109. SUNDER-PLASSMANN,L.; DIETERLE,R.; SEIFERT,J.; JESCH, F.; MESSMER,K.: Stromafree Haemoglobin Solution as a Blood Replacement Fluid. Actual State and Problems.
Europ. J. Intensive Care Med. 1, S.37-42, 1975

110. TYGSTRUP,N.: The urinary excretion of galactose and its significance in clinical intravenous tolerance tests.
Act. physiol. scand. 51, S. 263-274, 1961

111. ULLRICH,K.J.: Niere. In: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie; herausgegeben von W.D. KEIDEL.
Stuttgart: Thieme 1975, S. 10-1 bis 10-29

112. UNSELD,H.: Der Einfluß einer stromafreien Hämoglobinlösung auf den Kreislauf und die Nierenfunktion im hämorrhagischen Schock.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum, S. 403-406, 1972

113. UNSELD,H.: Blutersatz durch stromafreie Hämoglobin-Lösung
Habilitationsschrift Tübingen 1974

114. UNSELD,H.; ADERHOLD,B; STÄHLER,D.; SCHUBERT,G.E.; SCHMIDT,K.: Die Belastbarkeit der Nieren des Zwergschweines mit sf-Hämoglobinlösung.
17. Kongr. Dt. Ges. Bluttransfusion und Immunhämatologie v. 26.-29.4.1976 in Frankfurt

115. YUILE,CH.L.; GOLD,M.A.; HINDS,E.G.: Hemoglobin precipitation in renal tubules. A study of its causes and effects.
J. exp. Med. 82, S.361-373, 1945

116. ZINGG,W.; ZOLLINGER,H.U.: Experimentelle Hämoglobin- und Hämosiderinspeicherung in den Nierenmitochondrien.
Mikroskopie 6, S. 72-82, 1951

117. ZOLLINGER,H.U.: Experimentelle Untersuchung über die akute Hämolyse-Niere bei der Ratte.
Helvet. Chir. Acta 18, S.146, 1951

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. Junger für die Überlassung des Themas der Dissertation.

Den Herren Baum und Träuble danke ich für die technische Betreuung der Meßapparate, sowie Frau Dr. med. Mildner für ihre Beratung in Fragen der Klinischen Chemie.

Herrn Bramberger und seinen Mitarbeitern sei für die Pflege der Versuchstiere gedankt.

Lebenslauf

Am 17.05.1954 wurde ich, Joachim Meier, als Sohn des Landwirtes Willi Meier und der Gertrud Meier, geborene Henze, in Wollin, Kreis Brandenburg, geboren. Im April 1959 siedelte meine Familie nach Öffingen, Kreis Waiblingen, in die Bundesrepublik Deutschland über. Dort wurde ich im Frühjahr 1961 in die Grundschule eingeschult. Im Juli 1961 zogen wir nach Kornwestheim, Kreis Ludwigsburg, um. Hier besuchte ich die Grundschule bis April 1965 und wechselte anschließend ins Ernst-Sigle-Gymnasium Kornwestheim. 1973 legte ich dort das Abitur ab. Darauf leistete ich bis September 1974 den Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab. Der Beginn des Medizinstudiums war im Oktober 1974 an der Universität Tübingen. In Tübingen bestand ich im August 1976 die Ärztliche Vorprüfung, im August 1977 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im März 1980 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Als Student im Praktischen Jahr war ich seit April 1980 im Diakonissenkrankenhaus Stuttgart und im Olgahospital Stuttgart. Das Staatsexamen bestand ich am 15. April 1981.